

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG
SPIROGRAPHISCHER PARAMETER
NACH MEDIKAMENTÖSER BRONCHOLYSE
(FENOTEROL UND IPRATROPIUMBROMID)
UND -KONSTRIKTION (ACETYLCHOLIN)
BEI PATIENTEN MIT
CHRONISCH-OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN

Wolfgang Fox

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552627_0005

Aus der Abteilung für Pneumologie
der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG SPIROGRAPHISCHER PARAMETER
NACH MEDIKAMENTÖSER BRONCHOLYSE
(FENOTEROL UND IPRATROPIUMBROMID) UND -KONSTRIKTION
(ACETYLCHOLIN) BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCH-OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Wolfgang Fox
aus Villach

Mainz 1979

Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter: Professor Dr. R. Ferlinz

2. Gutachter: Professor Dr. P. Endres

Tag der mündlichen Prüfung: 25. April 1979



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF 06132 / 57 11

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Diagnostik bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen	6
Regulation der Bronchomotorik	7
Fragestellung	9
Material und Methodik	10
Ergebnisse	13
Diskussion	16
Schlußfolgerungen	20
Zusammenfassung	21
Tabellen	22
Abbildungen	36
Literaturverzeichnis	46

E I N L E I T U N G

In den letzten 30 Jahren hat sich auf dem Gebiet der Lungenkrankheiten ein großer Wandel vollzogen. Mit dem Rückgang der Tuberkulose traten die unspezifischen Lungen- und Atemwegserkrankheiten in den Vordergrund. Unter diesen stellen neben dem Bronchialkarzinom die chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen den größten Anteil.

Ihre Zunahme in den letzten Dezennien ist nicht nur auf die wesentlich verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen, sondern ist eventuell auch mit der wachsenden Belastung durch exogene Noxen (Inhalationsrauchen, berufliche Staub-, Gas- und Dampfexposition, Atemwegsallergien, allgemeine Luftverschmutzung durch Industrialisierung u.a.m.) in Zusammenhang zu bringen. Allerdings ist die kausale Bedeutung der Luftverschmutzung für die Entstehung und für die Häufigkeit der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen umstritten. Mehrere Untersucher fanden keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen der chronischen Bronchitis in Industriegebieten und landwirtschaftlichen Gegenden (6, 20, 21, 40, 54, 107, 136). Andere Autoren berichten über Zusammenhänge zwischen Luftverschmutzung und Atemwegsinfektionen, Symptomen im Bereich des unteren Atemwegstraktes oder chronischer Bronchitis (5, 34, 41, 61, 71, 84, 112).

Die Häufigkeit der chronischen Bronchitis (oder des chronischen respiratorischen Syndroms) wird in Abhängigkeit von Krankheitsdefinition, Lebensgewohnheiten (Raucher - Nichtraucher), Alter, Geschlecht, Wohnregion, Rasse usw. mit ca. 2 bis 20 % angegeben (45, 83, 93, 104, 117). Das Vorkommen von Bronchialasthma wird auf 0,1 bis 4%, beim Einbeziehen von Allergien bis auf 14% geschätzt (16, 17, 25, 46, 114, 116).

Zu den chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen zählen alle, bei denen ein erhöhter Strömungswiderstand in den Atemwegen vorliegt (131, 135). In dieser Gruppe sind die chronische (obstruktive) Bronchitis, das Emphysem und das Asthma bronchiale zusammengefaßt (4, 35, 42, 59, 63, 133). Die chronische (obstruktive) Bronchitis wird als vermehrter Husten mit Auswurf und einer Erscheinungsdauer von mindestens je drei Monaten in den beiden letzten Jahren definiert, wobei keine weiteren spezifischen

Krankheiten diese Erscheinungen verursachen dürfen (4, 42, 145, 146).

Ihre ätiologische Definition ist wegen der teilweise ungeklärten, vielfältigen exogenen und endogenen Ursachen nicht möglich. Der Verlauf der Erkrankung führt über rezidivierende Infekte und Exazerbationen zu einer nur teilweise reversiblen Strömungshinderung in den Bronchien und Bronchiolen. Die chronische Bronchitis kann man nach im Vordergrund stehenden Symptomen in einfache, mukopurulente und obstruktive chronische Bronchitis unterteilen (78, 146).

Das Emphysem läßt sich als irreversible Erweiterung der Lufträume distal der Bronchiolo terminales beschreiben (4, 35, 42, 59, 63, 146). Das bronchiolostenotische, obstruktive Emphysem ist die häufigste und klinisch bedeutungsvollste Form des Emphysems. Es ist hauptsächlich Folge der chronischen Bronchitis und Bronchiolitis und häufig das Ergebnis der chronisch-obstruktiven Bronchitis (35).

Im Gegensatz zur chronischen Bronchitis und zum Emphysem besteht trotz wiederholter internationaler Bemühungen keine einheitliche und allseits anerkannte Definition des Asthmas. Für praktische Belange eignet sich am besten folgende klinisch-funktionelle Begriffsbestimmung in Anlehnung an die internationale und deutsche Literatur (4, 35, 42, 44, 50, 51, 52, 59, 63, 110, 146): "Das Bronchialasthma ist eine mehr oder weniger reversible Obstruktion der kleinen Bronchien und Bronchiolen, die sich spontan oder infolge Therapie verändert. Klinisch manifestiert sich das Asthma mit anfallsartiger Atemnot oder wechselhaft ausgeprägter persistierender asthmatischer Dyspnoe mit zeitweisen Besserungen oder beschwerdefreien Intervallen (30).

Die Ursachen der Asthmaanfälle sind sehr zahlreich und oft komplex, weshalb mehrere Einteilungsschemata für das Bronchialasthma bestehen. Vom ätiologischen Standpunkt scheint die Differenzierung des Bronchialasthmas in allergisches und nicht allergisches sehr sinnvoll (7, 30, 52). Das exogen-allergische (atopische oder extrinsic-) Asthma wird vorwiegend durch die inhalativen Umweltantigene, seltener durch Nahrungsmittel oder Antigene hervorgerufen. Es beruht auf der Antigen-Antikörperreaktion vom

Soforttyp (immunologische Reaktion vom Typ I, IgE- oder reaginvermittelte Reaktion), die immunologisch gut bekannt ist (7, 8, 30, 49, 51, 52).

Weniger erforscht sind die pathogenetischen Mechanismen des nicht allergischen Bronchialasthmas. Die größte und bedeutendste Gruppe stellt hier das intrinsic Asthma (Infektasthma, endogenes oder kryptogenes Bronchialasthma) mit eigenen klinischen Charakteristika dar (7, 30, 52, 143). Zwischen intrinsic Asthma und der chronisch-obstruktiven Bronchitis gibt es keine scharfen Grenzen, gelegentlich wird auch das erstere nur als eine spezielle Form des zweiten betrachtet (35).

Überhaupt können zwischen exogen-allergischem Bronchialasthma, intrinsic Asthma und chronischer (obstruktiver) Bronchitis (mit oder ohne Emphysem) fließende Übergänge und gleichzeitige Kombinationen bestehen (50, 63, 79).

Alle erwähnten drei Grundkrankheiten (chronische Bronchitis, Emphysem, Bronchialasthma) sowie ihre Kombinationen sind mit dem klinisch-funktionellen Überbegriff "chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen" charakterisiert, wobei als gemeinsame Merkmale die Obstruktion und die Chronizität im Vordergrund stehen (63,

Die Atemwegsobstruktion ist pathophysiologisch durch endobronchiale und exobronchiale Ursachen bedingt (28, 135). Die endobronchialen Faktoren sind die Schleimhautschwellung, der Bronchospasmus und die Hyper- bzw. Dyskrie der Bronchialschleimhaut mit Schleimretention. Als exobronchialer Faktor kann der von außen auf die Bronchialwand einwirkende transbronchiale Druck eine Kompression von in ihrer Wandstabilität herabgesetzten Bronchien und Bronchiolen verursachen.

Diese Einzelaspekte einer bronchialen Obstruktion sind wechselhaft stark ausgeprägt und können sich gegenseitig beeinflussen (30, 51, 77, 126, 135). So steht z.B. bei chronisch-obstruktiver Bronchitis das Schleimhautödem, bei allergischem Bronchialasthma der Bronchospasmus im Vordergrund. Die exobronchiale Obstruktion infolge des Bronchialwandkollapses ist besonders bei emphysematösen Veränderungen ausgeprägt.

Die Diagnose einer obstruktiven Atemwegserkrankung kann bei etwa 90% der Patienten gestellt werden, die wegen einer "unspezifischen Erkrankung der Atemwegsorgane" ärztlich untersucht werden (18, 135). Bei den leichten Formen einer Obstruktion sind es häufig jahreszeitlich bedingte Superinfektionen, die den Patienten zum Arzt führen. In dem Anamnese ergibt sich oft eine vieljährige Vorgeschichte der nun verstärkt auftretenden Beschwerden (35, 131).

Die Ausbildung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung kann bereits im Kindesalter einsetzen (19), und Lungenfunktionswerte im unteren Normbereich bei jungen Patienten lassen eine Tendenz zur chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung deutlich werden (43, 131). Der durch eine mäßige Dyspnoe hervorgerufene Leistungsabfall wird durch den einschleichenden Beginn und den chronischen Verlauf vom Patienten vorwiegend über längere Zeit toleriert (35, 131). Latenzzeiten bis zu 30 Jahren, während der kein Arzt aufgesucht wird, zeigen, daß milde Formen von chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung weit verbreitet sind (19, 35). Sie bilden ein großes Reservoir, aus dem sich die z.Zt. immer mehr zunehmende Zahl von Patienten mit stärkeren Obstruktionen rekrutiert (19, 131). Eine verbesserte Diagnostik erlaubt, die Erkrankungen mit obstruktiver Komponente eher zu erfassen. Zugleich lassen sich Infekte, die früher das Krankheitsbild entscheidend beeinflussten und bis zum Tode führen konnten, heute durch Antibiotika sehr gut bekämpfen, so daß insgesamt heute die Atemwegserkrankungen mit Obstruktion in der ärztlichen Praxis einen breiten Raum einnehmen (19). Die Chronizität der obstruktiven Atemwegserkrankungen und ihr progressiver Verlauf zeigen sich deutlich in den bekannt gewordenen Zahlen über Arbeitsunfähigkeit, Frühinvalidität und Todesfälle, die durch diese Leiden hervorgerufen werden. Die chronische Bronchitis ist nach den Zahlen der Rentenversicherung für Arbeiter in der BRD die vierthäufigste Ursache für eine eingetretene Berufsunfähigkeit und liegt an fünfter Stelle als Ursache einer Erwerbsunfähigkeit bei Männern (35, 62, 126, 131). Neuere Zahlen ergeben für das Bundesgebiet 1975, daß die chronische Bronchitis annähernd eine Verdoppelung der Todesfälle in Amerika während eines Zeitraums von je fünf Jahren. Damit ist z.Zt. die Sterbequote

nahezu ebenso hoch wie beim Bronchialkarzinom (19). Um diese Folgen einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung und die häufig auftretenden Herz-Kreislaufkomplikationen zu vermeiden oder möglichst lange hinauszuzögern, ist die frühzeitige Diagnose und Therapie der bronchialen Obstruktion dringend erforderlich.

DIAGNOSTIK BEI CHRONISCH-OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN

Zur Diagnose der bronchialen Obstruktion dienen neben der Anamnese, den physikalischen und Laborbefunden vor allem die Lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen. Sie sind die einzige Methode zur objektiven und reproduzierbaren Erfassung eines erhöhten Atemwegswiderstandes. Da ihre Ergebnisse in definierten Parametern und Zahlen festgehalten werden, ist die bronchiale Obstruktion als Abweichung von den Normwerten erfassbar und die obstruktiven Atemwegserkrankungen in ihrem Verlauf exakt kontrollierbar (118, 120, 118).

Zur Messung des Atemwegswiderstandes und zur objektiven Erfassung einer Obstruktion - unabhängig von der Mitarbeit des Patienten - hat sich die Ganzkörperplethysmographie bewährt (22, 33, 113, 131, 133, 135). Da jedoch der finanzielle, zeitliche und personelle Aufwand groß sind, ist dieses Verfahren nur für spezialisierte Kliniken und diagnostische Zentren möglich. Außerdem hat die Ganzkörperplethysmographie ihre Grenzen und muß im Hinblick auf ihre Aussagen über die Obstruktion in verschiedenen Atemwegsbereichen mit Vorbehalt betrachtet werden. Mit der Ganzkörperplethysmographie wird zwar der Gesamtströmungswiderstand in den Atemwegen gemessen. Bei differenzierten Untersuchungen zeigt sich aber, daß der periphere Atemwegswiderstand nur mit etwa 20-25% und der zentrale Atemwegswiderstand mit 75-80% in den so gemessenen Atemwegswiderstand eingehen. Mit der Ganzkörperplethysmographie mißt man somit vor allem Verengungen der größeren Atemwege (2. bis 6. Bronchialgeneration), während der Anteil der peripheren Atemwege am Gesamtwiderstand weniger erfaßt wird (92, 113).

Bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bei Frühformen, ist die bronchiale Obstruktion vorwiegend in der Peripherie lokalisiert, so daß sie unter Umständen ganzkörperplethysmographisch nicht erfaßt wird (92, 113). Hier sind weitere, z. B. durch die Spirographie und die Messung des peripheren Atemwegswiderstandes, zur Erfassung von "local airway disease" erforderlich (89, 114).

In der Praxis des niedergelassenen Arztes, für breitangelegte epidemiologische und Vorsorgeuntersuchungen muß auf das einfachere Verfahren der Spirographie zurückgegriffen werden.

Neben den seit langem gebräuchlichen Wasserspirometern stehen heute einfache Trockenspirometer zur Verfügung, die durch ihre geringe Größe, die kleine Investition und die einfache Bedienung eine weite Verbreitung in der Arztpraxis, in Krankenhäusern und im öffentlichen Gesundheitswesen gefunden haben.

Neben der Feststellung der Ventilationsstörung und ihrer Reversibilität sind diese Geräte auch für die Festlegung und Kontrolle der Therapie unentbehrlich (30, 88, 119).

In der Diagnostik des reversiblen Anteils einer bronchialen Obstruktion und in der Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen spielen die Bronchospasmolytika mit ihrer Beeinflussung des vorwiegend vegetativ gesteuerten Bronchialtonus eine wichtige Rolle (26, 27, 38, 88, 119, 148).

REGULATION DER BRONCHOMOTORIK

Die efferente Innervation der Muskulatur und der Schleimhaut der Bronchien geschieht durch peribronchiale, autonome Ganglienzellen und durch Nervenfasern aus dem Grenzstrang des Sympathicus und aus dem Vagus, die in ihrer Gesamtheit den Plexus bronchialis bilden. Dabei werden die Bahnen des Sympathicus in den adrenergischen, peribronchialen Ganglienzellen auf autonome, intrapulmonale Neurone umgeschaltet (12). Die Art der Endigung des Nervus Vagus scheint noch ungeklärt.

Das Bronchialsystem wird etwa bis zu den Bronchioli respiratorii weitgehend vom Vagus beeinflusst (31). Er vermag über die Kontraktion der ringförmigen glatten Muskeln um Bronchien und Bronchiolen die Lichtung dieser Luftwege so sehr zu verringern, daß der Strömungswiderstand stark ansteigt (64, 80, 138). Diese vom Vagus bedingte Obstruktion muß von jener unterschieden werden, bei der die weiter peripher liegenden kleineren Atemwege betroffen sind (133). Neben den efferenten sind auch afferente Bahnen zur Regulation des Bronchialmuskeltonus, zur Blutdruckregulation im Lungenkreislauf und weiteren zentralen Rückkopplungsmechanismen postuliert (13, 38, 47, 72, 124).

Unspezifische Umwelteinflüsse sowie pharmakodynamische Beeinflussung der adrenergen und cholinergen Rezeptoren wirken zusätzlich auf den Tonus der Bronchialmuskulatur (2, 38, 98). Eine Reizung des adrenergen Systems senkt ebenso wie eine Lähmung des cholinergen Systems den Atemwegswiderstand.

Da Adrenalin und Noradrenalin verschiedene Wirkungen entfalten, wurden von AHLQUIST alpha- und beta-Rezeptoren postuliert (1). Weiter erfolgte eine Unterteilung in β_1 -Rezeptoren, die vorwiegend für die kardialen Wirkungen, und β_2 -Rezeptoren, die besonders für die bronchiale Wirkung verantwortlich sind (79). Deshalb wurde die Suche nach Pharmaka zur gezielten Beeinflussung der glatten Bronchialmuskulatur mit selektiv β_2 -stimulierender Wirkung intensiviert.

Die auf das vegetative Nervensystem der Lunge wirkenden Bronchospasmolytika gehören zu den Sympathikomimetika (Katecholamine) und zu den Parasympatholytika (Anticholinergika). Die weitgehend selektiv wirkenden β_2 -Rezeptorenstimulantia sollten den älteren Sympathikomimetika vorzuziehen und anticholinergika vorzuziehen werden (38, 51, 109). Diese Präparate bewirken über eine Stimulierung des Enzyms Adenylzyklase und die intrazelluläre cAMP-Anreicherung eine Bronchodilatation (30, 109). Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin sind die wichtigsten Substanzen dieser Reihe.

Die Parasympatholytika werden erst in den letzten Jahren wieder stärker in der Therapie der Bronchokonstriktion beachtet (38, 109). Ein neuer Atropinabkömmling, Ipratropiumbromid, mit guter selektiver Wirkung auf die Bronchialmuskulatur, kann ebenso wie die Katecholaminderivate prophylaktisch und auch therapeutisch eingesetzt werden (30, 32, 38, 96, 134). Es verhindert die Bronchokonstriktion vermutlich über eine Hemmung der Guanosinzyklase und eine Blockade der cGMP-Bildung (2, 30, 96, 109).

Die Regulation der Bronchomotorik unterliegt somit der vegetativen Regulation über das sympathische und parasympathische Nervensystem. Durch ihre antagonistischen Wirkungen wird der Bronchialtonus reguliert und beim Gesunden den jeweiligen Gegebenheiten angepaßt. Bei einer Störung dieser Regulations-

mechanismus, wie es bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen vorliegt, kann durch entsprechende pharmakodynamische Therapie der eine oder andere Teil der vegetativen Steuerung beeinflusst werden.

FRAGESTELLUNG

Die verschiedenen Wirkungsmechanismen der β_2 -Sympathikomimetika und Parasympathikolytika legen die Frage nahe, ob bei den Präparaten dieser Gruppen Unterschiede in der erreichbaren Broncholyse bestehen. Daher sollte je ein Medikament aus den beiden pharmakologisch differenten Bronchospasmolytika-Gruppen an identischem Krankengut auf ihre bronchodilatatorische Wirkung überprüft werden.

Zum Vergleich beider Medikamentengruppen wurden das β_2 -Sympathikomimetikum Fenoterol und das Parasympathikolytikum Ipratropiumbromid bei denselben Patienten mit reversibler obstruktiver Atemwegserkrankung in Inhalationsform angewendet und ihre bronchospasmolytischen Wirkungen verglichen. Die bisherigen vergleichenden Untersuchungen mit Fenoterol und Ipratropiumbromid wurden jeweils unter Anwendung der Dosieraerosole durchgeführt. Dabei wurde entweder gleichwertige bronchodilatatorische Wirkung (65, 66, 67, 123, 141) oder mäßig bessere Wirkung von Fenoterol (68, 69) festgestellt.

Die vorliegende Arbeit soll die Wirkung von Lösungen dieser Medikamente bei Verwendung eines Druckluftverneblers vergleichen. Weiterhin sollte geprüft werden, ob sich Unterschiede in der Wirksamkeit beider Stoffe bei Kranken mit allergischer bzw. nicht-allergischer Ätiopathogenese der bronchialen Obstruktion finden. Dazu regen unterschiedliche Angaben in der bisherigen Literatur an (75, 76, 86, 91, 100, 142).

Bei der großen Bedeutung der Lungenfunktionsprüfung und der breiten Anwendung der Trockenspirometer in der Praxis war gleichzeitig von Interesse zu prüfen, welcher der untersuchten Parameter am besten die Änderung der bronchialen Verhältnisse bei pharmakologisch ausgelöster Dilatation oder Konstriktion wiedergibt.

MATERIAL UND METHODIK

Untersucht wurden 40 Patienten der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, Schweiz, bei denen eine chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung festgestellt war. Für die Studie wurden nur Kranke mit einer Verminderung der Ein-Sekunden-Kapazität unter den als noch physiologisch angesehenen Mindestwert (um die doppelte Standardabweichung verringerter Mittelwert) ausgewählt. Als Grundlage dienten die Normwerte der Montanunion (35).

Die obstruktive Ventilationsstörung mußte eine Reversibilität mit Anstieg des Ein-Sekunden-Wertes von über 15% nach Inhalation von 10 Atemzügen einer 0,5%-igen Salbutamolösung (Sultanol^R, Ventolin^R) aufweisen.

Die Untersuchungen wurden mit dem Trockenspirometer Vitalograph (Fa. Vitalograph Ltd., Buckingham) durchgeführt. Die mit diesem Gerät registrierten Kurven und ihre nachfolgende Auswertung ermöglichen die Unterscheidung folgender Parameter:

1. Vitalkapazität (VC), Gesamtmenge der nach maximaler Inspiration ruhig ausblasbaren Luft, gemessen in ml,
2. Forcierte Vitalkapazität (FVC), Gesamtmenge der nach maximaler Inspiration im Stoß und mit größter Kraft ausblasbaren Luft, gemessen in ml,
3. FEV₁, Luftmenge, die in der ersten Sekunde bei Aufzeichnung der forcierten Vitalkapazität ausgeblasen wird, gemessen in ml,
4. FEV₁, ausgedrückt in Prozenten der VC,
5. FEV₁, ausgedrückt in Prozenten der FVC,
6. FEF, mittlere Strömungsgeschwindigkeit im Bereich 200 bis 1200 ml bei Registrierung der forcierten Vitalkapazität, gemessen in l/sec.,
7. FMF, mittlere Strömungsgeschwindigkeit im Bereich 25 bis 75% der FVC, gemessen in l/sec.,
8. FMFT, Zeitbedarf für die Registrierung der mittleren Hälfte der FVC (25-75% der FVC), gemessen in sec.

Diese Lungenfunktionswerte eignen sich gut zur Erfassung einer obstruktiven Ventilationsstörung sowie ihrer Änderung nach medikamentöser Broncholyse und -konstriktion (115, 119, 148).

Zwischen 8,00 und 8,30 Uhr an drei aufeinanderfolgenden Tagen wurden zuerst jeweils drei Kurven des forcierten Exspirogrammes zur Erfassung der Ausgangswerte aufgezeichnet. Danach erfolgte die Inhalation der Lösungen mit einem Kompressoraerosolgerät der Marke Heyer Prodomo nach folgendem Schema:

- 1.Tag Fenoterol (Berotec^R) 0,5%ige Lösung:
5 Tropfen auf 1 ml physiol. Kochsalzlösung, entsprechend 1,25 mg Wirksubstanz.
- 2.Tag Ipratropiumbromid (Atrovent^R) 0,25%ige Lösung:
10 Tropfen auf 1 ml physiol. Kochsalzlösung, entsprechend 0,125 mg Wirksubstanz.
- 3.Tag 0,5%ige Acetylcholin-Lösung bis zum Auftreten einer deutlichen bronchospastischen Reaktion, maximal 1 ml. Bei fehlender bronchialer Antwort inhalative Anwendung einer 1%igen Acetylcholin-Lösung, maximal 1 ml (29).

Es wurde darauf geachtet, daß die Patienten nur beim Einatmen den Drucklufthebel des Verneblers betätigten (Zerstäubung nur während der Inspiration), damit eine vollständige Inhalation der zu prüfenden Substanz erreicht wurde. Sobald die gesamte vorgegebene Menge des jeweiligen Bronchospasmolytikums eingeatmet war, was etwa 10 Minuten dauerte, blieb der Patient weitere 10 Minuten sitzen, um eventuelle Einflüsse des unspezifischen Reizes infolge der Aerosolinhalation abklingen und das Medikament auf die Atemwege einwirken zu lassen.

Danach erneut Aufzeichnung von drei spiographischen Kurven, die die bronchiale Situation nach Inhalation wiedergeben. Bei der Anwendung von Acetylcholin am 3.Tag erfolgte die Lungenfunktionskontrolle sofort nach dem Auftreten einer deutlichen bronchospastischen Reaktion. Der Abfall der Ein-Sekunden-Kapazität sollte über 15% des Ausgangswertes betragen (29, 127)..

Der Meßzeitpunkt von 10 Minuten nach beendeter Inhalation der bronchodilatatorisch wirksamen Medikamente wurde in Anlehnung an frühere Untersuchungen mit Fenoterol und Ipratropiumbromid

gewählt. Die meisten Untersucher fanden schon 2 Minuten nach Fenoterol-Inhalation eine gute Broncholyse, die ihr Maximum nach 10 bis 30 Minuten erreicht (38, 68, 95, 139, 140, 149).

Nach Ipratropiumbromid-Applikation mittels Dosieraerosol wurde eine signifikante Bronchospasmolyse schon nach 3 bis 10 Minuten, ein Erreichen des Maximums nach 15 Minuten bis 1 Stunde beschrieben (11, 14, 43, 65, 68, 69, 86, 91, 100, 106, 121, 123, 129, 130, 137, 141, 147).

In Anlehnung an diese Untersuchungsergebnisse wurde der Zeitpunkt der Messung nach der Bronchospasmolyse mit beiden Medikamenten auf 10 Minuten nach Ende der Inhalation festgelegt. Dieser Zeitpunkt entspricht auch den praktischen Erfordernissen, da der Patient bei vorliegenden obstruktiven Atembeschwerden eine schnell einsetzende und gute Wirkung der Inhalation erwartet.

Die Unterteilung der 40 untersuchten Patienten in zwei Untergruppen erfolgte nach Abschluß der obigen Tests, so daß keine Vorauswahl des Krankengutes hinsichtlich der Ätiopathogenese stattgefunden hat. Dadurch erklärt sich die unterschiedliche Zahl von 16 Allergikern und 24 Nichtallergikern. Die Einteilung der Patienten in die eine oder andere Untergruppe erfolgte nach Auswertung der vollständigen klinischen Untersuchungsergebnisse. Dazu zählten obligatorisch folgende:

Anamnese, klinischer Befund, Laboruntersuchungen (Sputumbakteriologie und -zytologie, Blutuntersuchung), Röntgenbefund des Thorax und der Nasennebenhöhlen, Lungenfunktionsanalyse, Allergiediagnostik (Prick- und Intracutantest, inhalative Provokationsproben). Zum Teil waren auch Gesamt- und spezifische IgE-Bestimmungen (RIST und RAST) sowie bronchologische Untersuchungen durchgeführt.

ERGEBNISSE

Gliederung des untersuchten Krankengutes:

Die Fallzahlen der einzelnen Gruppen und die persönlichen Daten der untersuchten Kranken sind in Tabelle 1 dargestellt.

Lungenfunktionsparameter vor und nach Inhalation:

In den Tabellen 2a, 2b und 2c sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen für jeden einzelnen Lungenfunktionsparameter vor und nach Inhalation von Fenoterol (2a), Ipratropiumbromid (2b) und Acetylcholin (2c) aufgeführt. Gleichzeitig sind diesen Tabellen absolute und relative Änderungen (in % des Ausgangswertes) dieser Mittelwerte mit Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben zu entnehmen.

Die Ausgangsmittelwerte und die Standardabweichungen aller Parameter der Untersuchungen mit den drei Inhalationssubstanzen (Werte vor Inhalation) weisen nur geringe Unterschiede auf. Sie sind graphisch in Abbildung 1 dargestellt.

Die Mittelwerte der aus dem Spirogramm direkt ablesbaren Volumina (VC, FVC und FEV) differieren vor Inhalation der drei Wirkstofflösungen jeweils um weniger als 10%.

Allerdings finden sich nicht selten größere Schwankungen der individuellen Tagesausgangswerte, z.T. in unterschiedlichen Parametern. Dies ist bedingt durch die Beschränkung auf die oben erwähnten Auswahlkriterien, um das Krankengut so repräsentativ wie möglich zu halten und der realen Situation bei den Kranken mit stets wechselnder bronchialer Obstruktion gerecht zu werden.

Alle Lungenfunktionsparameter zeigen nach Inhalation von Fenoterol, Ipratropiumbromid und Acetylcholin deutliche Änderungen, die bis auf eine Ausnahme signifikant sind.

Die Fenoterol-Inhalation bewirkt eine bessere Bronchospasmolyse als Ipratropiumbromid; das kommt sowohl in den Änderungen der einzelnen Parameter als auch im Signifikanzniveau zum Ausdruck (Tabellen 2a, 2b, Abb.2).

Die Acetylcholin-Inhalation hat eine deutliche Bronchokonstriktion mit hochgradig signifikanter Änderung aller gemessenen Parameter zur Folge (Tab. 2c, Abb.2). Auf der Abb. 3 sind die pro-

zentualen Änderungen der Mittelwerte aller betrachteten Lungenfunktionsgrößen gegenübergestellt.

Das unterschiedliche Signifikanzniveau der jeweiligen Funktionswerte ist aus der Abb.4 ersichtlich. Die deutlich höheren t-Werte bei Fenoterol zeigen ein gegenüber Ipratropiumbromid höheres Signifikanzniveau auf.

Wirkung von Fenoterol, Ipratropiumbromid und Acetylcholin bei Allergikern und Nicht-Allergikern

In den Tabellen 3-10 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen einzelner Parameter vor und nach Inhalation der verwendeten Substanzen für das Gesamtkrankengut sowie die Gruppen der Allergiker und Nicht-Allergiker gegliedert. Graphisch sind die Ausgangswerte der drei Gruppen mit den Abbildungen 5a und 5b verglichen. Auffallende Unterschiede liegen nicht vor.

Sowohl die Allergiker als auch die Nicht-Allergiker zeigen auf Fenoterol eine bessere Broncholyse als auf Ipratropiumbromid. Dies zeigen die Differenzzahlen der Tabellen 3-10 wie auch die individuellen %-Veränderungen der Tabelle 3, die für die Fenoterol-Inhalation fast ausnahmslos höher als diejenigen für die Ipratropiumbromid-Inhalation sind.

Die Änderungen von VC, FVC, FEF und FMf nach Inhalation der drei Wirkstoffe sind sowohl bei Allergikern als auch bei Nicht-Allergikern signifikant (Tabellen 3-10).

Die Zahlen dieser Tabellen lassen jedoch keine sichere Aussage über eine bessere Wirkung von Fenoterol gegenüber Ipratropiumbromid innerhalb der Gruppen der Allergiker bzw. der Nicht-Allergiker zu. Ein statistischer Vergleich ist wegen der großen Schwankungen der individuellen Tagesausgangswerte nicht möglich, so daß Wirkungsvergleiche nur mit einer reduzierten Fallzahl durchzuführen waren.

Die biometrische Auswertung beschränkte sich daher auf einen Vergleich der FEV₁- und FMF-Veränderungen nach Fenoterol- bzw. Ipratropiumbromid-Inhalation bei selektierten Fällen mit annähernd gleich hohen Ausgangswerten (Differenz < 20%) und obstruktiver

Ausgangslage (90% des FEV_1 -Sollwertes) an beiden Untersuchungstagen. Der Vergleich wurde mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen durchgeführt. Auf der Tabelle 11 sind die Mittelwerte, mittleren Differenzen, Standardabweichungen und Signifikanzen der Gruppen Allergiker und Nichtallergiker für Fenoterol und Ipratropiumbromid aufgeführt.

Die Wirkung von Fenoterol zeigte sich im Parameter FEV_1 . Bei Allergikern und Nicht-Allergikern mit einer schwachen Signifikanz von $p < 0,02$ (Allergiker) bzw. $p < 0,01$ (Nicht-Allergiker) der von Ipratropiumbromid überlegen (Tabelle 11, Abbildung 6).

Die Zunahme der mittleren Atemstromstärke FMF nach Fenoterol war hingegen weder bei Allergikern noch bei Nicht-Allergikern signifikant stärker als nach Ipratropiumbromid (Tabelle 11, Abbildung 6).

Das Ansprechen der Allergiker und Nicht-Allergiker auf die einzelnen Inhalationslösungen wurde in diesen beiden Parametern mit dem X-Test nach van der Waerden überprüft. Unterschiede in der Ansprechbarkeit ließen sich nicht sichern. Die X-Werte lagen weit unter der 0,05-Signifikanzschranke.

Bei Patienten mit vergleichbaren FEV_1 -Ausgangswerten an allen drei Untersuchungstagen (N=17) wurde die Ansprechbarkeit auf beide Inhalationslösungen zur Bronchospasmolyse in Abhängigkeit zur Acetylcholinreaktion getestet (X-Test). Patienten mit stärkerer Acetylcholinreaktion (absolute und prozentuale größte FEV_1 -Abnahme) zeigten nach Fenoterol- und Ipratropiumbromid-Inhalationen keine Unterschiede in der FEV_1 -Zunahme gegenüber den Patienten mit geringerer Acetylcholinreaktion (Tabelle 12, Abbildung 7).

DISKUSSION

Die in dieser Arbeit gewonnenen Untersuchungsergebnisse können nach zwei Gesichtspunkten analysiert werden:

1. Bronchodilatatorische Wirkung von Fenoterol und Ipratropiumbromid, ihr Vergleich beim Gesamtkrankengut und den ätiologisch definierten Gruppen der Allergiker und Nicht-Allergiker.
2. Änderungen der einzelnen Lungenfunktionsparameter des forcierten expiratorischen Spirogramms und der Vitalkapazität infolge pharmakodynamisch bewirkter Bronchodilatation und -konstriktion.

Ad 1: Um die Beurteilung der bronchodilatatorischen Effekte beider Medikamente so objektiv wie möglich vorzunehmen, wurden die Untersuchungen am gleichen Patientenkollektiv mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen durchgeführt. Die Untersuchungskriterien zur Auswahl der Probanden wurden hinsichtlich der Obstruktion und ihrer Reversibilität so festgelegt, daß ein möglichst breites Krankengut in die Studie einbezogen werden konnte. Damit sollte erreicht werden, daß die Medikamente bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, so wie wir sie in der Praxis täglich sehen, geprüft werden.

Bei der Dosierung der Bronchodilatoren haben wir uns nach den Ergebnissen der bisherigen Untersuchungen (7, 10, 69, 81, 123, 128) und den Empfehlungen des Herstellers gerichtet. Dabei wurde von einer Dosisrelation Fenoterol/Ipratropiumbromid von 10/1 ausgegangen, da sich diese bei den Dosieraerosolen bewährt hat (38, 69, 76, 123, 141).

Mit der Dosierung von Ipratropiumbromid als Inhalationslösung gibt es bisher nur wenig Erfahrungen (11, 106, 130). Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Dosierung war höher als die in der Literatur vorhandenen Angaben über das Optimum (11, 39, 65, 91, 106, 121, 147).

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (74, 100, 140) fanden wir für Fenoterol eine sehr gute bronchospasmolytische Wirkung mit hochsignifikanter Änderung aller gemessenen Lungenfunktionsparameter. Auch nach Ipratropiumbromid-Inhalation kam

es zu einem hochsignifikanten Anstieg der statischen und dynamischen Lungenvolumina. Bei Betrachtung der relativen Anstiege der einzelnen Funktionsgrößen fällt jedoch auf, daß die durch Fenoterol ausgelöste Bronchospasmolyse deutlich (30-50%) besser als die durch Ipratropiumbromid war.

Damit konnten wir nicht diejenigen Untersuchungen bestätigen, die gleich gute bronchospasmolytische Wirkungen der beiden Medikamente beschrieben (65, 66, 73, 106, 123, 130).

Ähnlich den Ergebnissen dieser Studie fanden mehrere Autoren eine dem Ipratropiumbromid überlegene Wirkung der beta-2-Sympathikomimetika (53, 55, 69, 76, 101, 120, 147). Dies ist besonders bei Untersuchungen über den Wirkungseintritt und die Bronchospasmolyse der ersten halben Stunde nach Applikation des Bronchodilators beschrieben worden (55, 69, 122).

Bei der Analyse der Untergruppen der Allergiker und Nicht-Allergiker wird ebenfalls die bessere bronchodilatatorische Wirkung von Fenoterol gegenüber Ipratropiumbromid deutlich. Auch hier sind die Unterschiede in den wichtigsten Lungenfunktionsparametern vor und nach Inhalation signifikant.

Ein unterschiedliches Ansprechen der Allergiker und Nicht-Allergiker auf die einzelnen Medikamente konnte nicht gefunden und auch statistisch nicht gesichert werden.

Obwohl in der Literatur mehrere Angaben über das unterschiedliche Ansprechen von Kranken mit Asthma und chronischer Bronchitis auf Ipratropiumbromid und beta-2-Sympathikomimetika vorhanden sind (75, 91, 99, 100), fehlen in ihre genaue allergologisch-immunologische Daten, ob die Patienten mit Asthma eine gesicherte und klinisch aktuelle exogene Allergie haben oder nicht. Damit könnten die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse über das bessere Reagieren auf Ipratropiumbromid einmal bei Asthmatikern, im anderen Fall bei Bronchitikern erklärt werden (75, 91, 99, 100). In unserem Krankengut hingegen wurde die Einteilung nach exakten klinischen allergologisch-immunologischen Kriterien vorgenommen. In der Gruppe der Allergiker sind ausschließlich Kranke mit einem gesicherten exogen-allergischen Bronchialasthma eingestuft. Die Gruppe der Nicht-Allergiker ist inhomogen und beinhaltet Patienten

mit einer chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung ohne kausale Bedeutung der Reagin-vermittelten Allergie vom Typ I (Coombs und Gell). In ihr sind Patienten mit intrinsic oder kryptogenem Asthma, chronisch rezidivierender asthmoider Bronchitis und chronisch-obstruktiver Bronchitis zusammengefaßt.

Beim Vergleich ausgewählter, funktionsanalytisch einheitlicher Gruppen von Allergikern und Nicht-Allergikern hinsichtlich ihrer Ansprechbarkeit auf Fenoterol und Ipratropiumbromid läßt sich ebenfalls keine eindeutige Regelmäßigkeit aufdecken. Obwohl beide Gruppen besser auf Fenoterol als auf Ipratropiumbromid ansprechen, ist dieser Vorteil nur bei dem Parameter FEV₁ statistisch signifikant (siehe Tabelle 11). Bei FMF läßt sich der Unterschied durch eine statistische Signifikanz nicht sichern.

Unterteilt man die Patienten hinsichtlich der Reaktion auf Acetylcholin im Inhalationsversuch in eine stärker und eine schwächer reagierende Gruppe, lassen sich keine Unterschiede des Ansprechens auf Fenoterol bzw. Ipratropiumbromid erkennen.

Obwohl in der Literatur über eine gute protektive Wirkung von Ipratropiumbromid gegen inhalativ ausgelösten Acetylmethyln-Bronchospasmus berichtet wird (32, 96, 130), läßt sich beim vorliegenden Untersuchungsergebnis keine gleichsinnige Relation zu den im Acetylcholin-Test stärker reagierenden Patienten finden.

In der Diagnostik und für die Kontrolle der Therapie aller Lungenkrankungen brauchen wir eine objektive Methode zur Erfassung der funktionellen Störungen. Hierfür steht uns die Lungenfunktionsanalyse mit verschiedenen Meßprinzipien und Apparaten zur Verfügung. Für eine schnelle und zuverlässige Orientierung über die pulmonale Situation eignet sich die Spirographie mit Registrierung von Lungenvolumina und Ventilationsgrößen (87, 105, 113, 119).

Die Erfassung einer bronchialen Obstruktion - der häufigsten Ventilationsstörung in der täglichen Routine - kann ausreichend gut und zuverlässig mit dem forcierten expiratorischen Spirogramm erfolgen (3, 24, 48, 57, 58, 70, 148).

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, daß zwischen Meßgrößen des forcierten Expiragramms und dem ganzkörperplethysmographisch gemessenen

Atemwegswiderstand gute Korrelationen bestehen (36, 48, 70, 118). Daraus kann geschlossen werden, daß Parameter der forcierten Expiration als indirekter Maßstab des Atemwegwiderstandes anzusehen sind.

Das Verfahren, die Reversibilität der bronchialen Obstruktion durch einen Vergleich der Lungenfunktionswerte vor und nach Inhalation eines Bronchospasmolytikums (Bronchospasmolyse-Test) zu erfassen, ist ein erprobtes und notwendiges Vorgehen in der täglichen Praxis (26, 27, 38, 87, 88, 119, 148).

Für die Messung und graphische Erfassung der forcierten Expiration eignen sich einfache Trockenspirometer wie z.B. Vitalograph (24, 26, 27, 30, 70, 97, 105, 119). Der mit diesem Gerät registrierten Kurve des forcierten expiratorischen Spirogramms sind mehrere Parameter zu entnehmen, deren Bedeutung als Maßstab einer Obstruktion unterschiedlich beurteilt wird.

Die forcierte Ein-Sekunden-Kapazität (FEV_1) wird von den meisten Autoren als besonders aussagekräftig für das Ausmaß einer obstruktiven Ventilationsstörung angesehen (3, 58, 70, 118).

Gute Aussagekraft besitzt auch FEV_1 % der FVC, FEF und die FMF (24, 57, 111, 115, 118). Der letzte Parameter wird auch als wertvoll für die Erfassung der Obstruktion im Bereich der kleinen Atemwege (small airway disease) angesehen (82, 90, 144). Die Meßgröße FEF soll vorwiegend die Strömungsverhältnisse in den größeren Luftwegen wiedergeben und besonders empfindlich auf Bronchodilatation reagieren (24).

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde vom funktionsanalytischen Standpunkt geprüft, wie sich die gemessenen Parameter nach der inhalativen Bronchospasmolyse bzw. -konstriktion ändern. Betrachten wir die prozentualen Änderungen der vorhandenen Parameter (Tabellen 2a - 2c), so fallen die hohen Werte bei FEF und FMF auf (Abbildung 3). Diesen folgt FEV_1 , danach mit einigem Abstand FVC. Die VC und insbesondere die relativen Verhältnisse der FEV_1 zu VC bzw. FVC weisen nur kleine prozentuale Änderungen, im wesentlichen unter 20%, auf. Bei der Analyse der t-Werte (Tabellen 2a - 2c), die für das Signifikanzniveau ausschlaggebend sind, liegt FEV_1 bei allen drei Prüfungen am höchsten (Abbildung 4).

Anschließend finden wir höhere Werte für FVC und VC und danach die niedrigeren für FEF und FMF. Die relativen FEV₁-Größen und die FMFT haben die niedrigsten t-Werte.

Daraus ist zu schließen, daß FEV₁ unter den geprüften Parametern mit der größten Signifikanz bei ausreichendem prozentualen Anstieg bzw. Abfall gegenüber den Ausgangswerten als zuverlässiger und empfindlicher Maßstab für die Änderung der bronchialen Strömungsverhältnisse anzusehen ist. Diese Funktionsgröße bietet zudem den praktischen Vorteil einer direkten und schnellen Ablesbarkeit vom Spirogramm. In Verbindung mit Untersuchungen anderer Autoren kann bestätigt werden, daß FEV₁ gute Rückschlüsse auf die Strömungsverhältnisse in den Atemwegen zuläßt, da dieser Parameter auch die beste Korrelation zum Atemwegswiderstand aufweist (48, 70, 118).

Beim Vergleich der unterschiedlichen Änderungen der einzelnen Meßgrößen nach den bronchodilatatorisch wirksamen Inhalationen ergeben sich keine sicheren Unterschiede zwischen Fenoterol und Ipratropiumbromid. Somit gibt es keinen Hinweis darauf, daß die eine oder die andere dieser Substanzen in dieser Applikationsform selektiv im Bereich der großen (FEF) oder kleinen (FMF) Atemwege wirkt.

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen erlauben folgende Aussagen in bezug auf die angewandten Medikamente und beschriebenen Lungenfunktionsparameter:

1. Die beiden geprüften Substanzen (Fenoterol und Ipratropiumbromid) zeigen einen guten bronchodilatatorischen Effekt mit signifikanten Änderungen aller geprüften Parameter.
2. Unter den vorliegenden Versuchsbedingungen hat Fenoterol gegenüber Ipratropiumbromid eine deutlich bessere (prozentual größere Anstiege der Lungenfunktions-Mittelwerte) bronchospasmolytische Wirkung auf die bronchiale Obstruktion. Das gleiche gilt auch für die Untergruppen der Allergiker und Nicht-Allergiker.

3. Die bronchospasmolytische Wirksamkeit von Fenoterol läßt sich bei FEV_1 an einem ausgewählten Krankengut gegenüber der von Ipratropiumbromid als signifikant besser sowohl bei Allergikern als auch bei Nicht-Allergikern sichern.
4. Die Allergiker und die Nicht-Allergiker weisen keine signifikanten Unterschiede im Ansprechen auf Fenoterol bzw. Ipratropiumbromid auf.
5. Die Acetylcholininhalation bewirkt bei allen Patienten eine Bronchokonstriktion mit signifikanter Änderung der Mittelwerte aller Parameter. Kranke mit stärkerer Acetylcholin-Empfindlichkeit zeigen hinsichtlich der Bronchodilatation mit Fenoterol und Ipratropiumbromid keine Unterschiede zu den Patienten mit geringerer Acetylcholin-Reaktion.
6. FEV_1 scheint unter den gemessenen Lungenfunktionsgrößen bei Berücksichtigung der Höhe der prozentualen Änderung und des t-Wertes nach der pharmakodynamischen Bronchodilatation und -konstriktion der empfindlichste und zuverlässigste Parameter zu sein.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 40 Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen wurde die bronchospasmolytische Wirkung von Fenoterol und Ipratropiumbromid in offener Versuchsanordnung geprüft. Zusätzlich wurde bei allen Patienten ein Acetylcholintest durchgeführt.

Fenoterol und Ipratropiumbromid erbrachten eine gute und in allen geprüften Lungenfunktionsparametern signifikante Bronchospasmolyse. Allerdings war die Wirkung von Fenoterol besser als die von Ipratropiumbromid.

Bei Patienten mit und ohne gesicherte exogene Allergie konnten keine Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf Fenoterol und Ipratropiumbromid festgestellt werden.

FEV_1 erwies sich unter den direkt ablesbaren und den abgeleiteten Werten des forcierten expiratorischen Spirogramms als der wertvollste und zuverlässigste Parameter zur Beurteilung der Änderungen von Strömungsverhältnissen bei Bronchodilatation und -konstriktion.

Tab. 1: Zusammenfassung der Ergebnisse

Diagnose	Zahl	♂	♀	Alter (Mittel) Min-Max	Lungen- emphysem	Zusatzdiagnosen Unspez. bronch. Reizsyndrom	Kieferhöhlen- Affektion
1. Allergisches Bronchialasthma ABA+IA, ABA+CAB	16	5	11	42,8 18-59	6	9	2
2. Nicht-allerg. Bronchialasthma IA, CAB	24	14	10	49,9 22-66	13	16	11
Insgesamt	40	19	21	47,1 18-66	19	25	13

♂ Mittel: 50,5 J. ♀ Mittel: 43,5 J.
 Standardabweichung: 8,4 J. Standardabweichung: 10,5 J.
 Min: 36 J. Min: 18 J.
 Max: 66 J. Max: 60 J.

ABA = Allergisches Bronchialasthma

IA = Intrinsic Asthma

CAB = Chronisches Asthma bronchiale

Tabelle 2a: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (SD) vor und nach Inhalation von Fenoterol

Zahl der untersuchten Patienten: 4

Parameter	$\bar{x}$	SD	x	SD	Änderung absolut	t	p
VC (ml)	2806	735	3276	803	+ 470	8,97	0,001
FVC (ml)	2719	656	3276	714	+ 547	11,33	0,001
FEV ₁ (ml)	1700	517	2225	657	+ 525	14,96	0,001
FEV ₁ (% d. VC)	61,5	16,3	69,1	16,3	+ 7,5	6,44	0,001
FEV ₁ (% d. FVC)	61,5	16,3	69,1	16,3	+ 7,5	6,44	0,001
FEF (l/sec)	2,39	0,57	3,28	0,98	+ 1,9	7,39	0,001
FMF (l/sec)	2,39	0,57	3,28	0,98	+ 0,5	6,39	0,001
FMFT (l/sec)	1,60	0,55	1,33	0,98	- 0,27	4,15	0,001

vor und nach Inhalation von Ipratropiumbromid

Zahl der untersuchten Patienten: 40

Parameter	$\bar{x}$ vor Inhalation	SD vor Inhalation	$\bar{x}$ nach Inhalation	SD nach Inhalation	Änderung absolut	$\%$	t	p
VC (ml)	2916	831	3211	827	+ 295	+ 10	5,23	0,001
FVC (ml)	2778	728	3129	745	+ 351	+ 13	7,24	0,001
FEV ₁ (ml)	1816	676	2091	701	+ 275	+ 15	9,05	0,001
FEV ₁ (% d.VC)	61,5	13,7	66,4	15,9	+ 4,9	+ 8	2,65	0,02
FEV ₁ (% d.FVC)	64,5	12,2	66,2	11,7	+ 1,7	+ 3	1,58	0,1
FEF (l/sec)	2,76	2,09	3,94	3,18	+ 1,18	+ 43	5,03	0,001
FMF (l/sec)	1,14	0,73	1,39	0,84	+ 0,24	+ 22	5,53	0,001
FMET (sec)	1,56	0,74	1,41	0,66	- 0,15	- 10	2,65	0,02

Tab. 10. 20: Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen SD der Lungenfunktionsparameter vor und nach Inhalation von Acetylcholin

Zahl der untersuchten Patienten: 40

Parameter	$\bar{x}$ vor Inhalation	SD vor Inhalation	$\bar{x}$ nach Inhalation	SD nach Inhalation	Änderung absolut	%	t	p
VC (ml)	2909	747	2269	793	- 640	- 22	9,63	0,001
FVC (ml)	2731	666	2068	698	- 663	- 24	8,66	0,001
FEV ₁ (ml)	1760	599	1218	544	- 542	- 31	11,9	0,001
FEV ₁ (% d. VC)	60,9	13,9	54,9	16,2	- 6,0	- 10	4,09	0,001
FEV ₁ (% d. FVC)	64,7	13,7	58,2	12,0	- 6,5	- 10	4,92	0,001
FEF (l/sec)	2,79	2,29	1,40	1,48	- 1,3	- 50	7,41	0,001
FMF (l/sec)	1,09	0,71	0,66	0,47	- 0,6	- 57	7,38	0,001
FMFT (sec)	1,53	0,63	1,90	0,63	+ 0,3	+ 24	6,60	0,001

VC (ml)	Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor Berotec	2806	735	2663	728	2902	739
nach Berotec	3276	803	3147	760	3362	835
Differenz	470	331	484	367	460	313
t	8,97		5,18		7,20	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
vor Atrovent	2916	831	2841	705	2967	916
nach Atrovent	3211	827	3069	688	3306	909
Differenz	295	357	228	67	339	431
t	5,23		4,64		3,86	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
vor Acetylcholin	2909	747	2866	740	2937	765
nach Acetylcholin	2269	793	2219	697	2302	864
Differenz	- 640	433	- 647	508	- 635	388
t	9,36		5,09		8,07	
p	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Tabelle 3: Vitalkapazität (VC)
vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol. NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO/Heyer) und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben.

Cross-over Vergleich.

FVC (ml)		Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor	Berotec	2719	656	2628	660	2779	661
nach		3266	714	3116	666	3367	741
Differenz		547	305	488	284	588	318
t		11,33		6,86		9,04	
p		<0,001		<0,001		<0,001	
vor	Atrovent	2778	782	2734	668	2806	862
nach		3129	745	3015	677	3204	792
Differenz		351	307	281	182	398	363
t		7,24		6,17		5,36	
p		<0,001		<0,001		<0,001	
vor	Acetylcholin	2731	666	2693	723	2756	639
nach		2068	698	2059	716	2073	701
Differenz		- 663	485	- 634	682	- 683	307
t		8,66		3,72		10,89	
p		<0,001		<0,005		<0,001	

Tabelle 4: Forcierte Vitalkapazität (FVC)
vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg
Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol.
NaCl-Lösung mit Kompressor Inhalator PRODOMO/Heyer)
und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben.

Cross-over Vergleich.

FEV ₁ (ml)	Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor Berotec	1700	517	1691	612	1706	456
nach Berotec	2225	657	2169	721	2262	623
Differenz	525	221	478	169	556	249
individuelle %-Veränderung	32,8	11,3	30,5	12,2	33,0	12,5
t	14,96		11,30		10,92	
p	<0,001		<0,001		<0,001	
vor Atrovent	1816	676	1791	642	1833	710
nach Atrovent	2091	701	2056	706	2114	711
Differenz	275	192	265	140	281	223
individuelle %-Veränderung	17,3	13,9	15,8	10,9	18,3	15,7
t	9,05		7,59		6,18	
p	<0,001		<0,001		<0,001	
vor Acetylcholin	1760	599	1841	727	1706	506
nach Acetylcholin	1218	544	1266	611	1185	505
Differenz	- 542	287	- 575	366	- 521	226
individuelle %-Veränderung	-31,7	14,1	-31,6	14,6	-31,8	14,1
t	11,9		6,28		11,27	
p	<0,001		<0,001		<0,001	

Tabelle 5: Expiratorische Sekundenkapazität (FEV₁) vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol. NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO Heyer) und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben.

Cross-over-Vergleich.

FEV ₁ & VC	Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor Berotec	61,28	13,80	63,31	14,37	60,42	13,59
nach Berotec	69,15	16,33	69,50	16,82	68,92	16,35
Differenz	7,57	7,44	6,19	7,77	8,50	7,23
t		6,44		3,18		5,76
p		<0,001		<0,005		<0,001
vor Atrovent	61,55	13,72	62,31	12,79	61,04	14,56
nach Atrovent	66,45	15,98	66,69	14,77	66,29	17,06
Differenz	4,90	11,68	4,38	4,82	5,25	14,69
t		2,65		3,64		1,75
p		<0,02		<0,005		>0,05
vor Acetylcholin	60,93	13,93	63,81	14,95	59,00	13,17
nach Acetylcholin	54,93	16,21	56,81	16,52	59,67	16,21
Differenz	- 6,00	9,29	- 7,00	7,40	- 5,33	10,46
t		4,09		3,78		2,30
p		<0,001		<0,005		<0,02

Tabelle 6: Individuelles FEV₁/VC-Verhältnis (% VC) vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol. NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO/Heyer) und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben.

Cross-over Vergleich.

FEV ₁	% der FVC	Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor	Berotec	62,7	12,0	63,6	13,4	62,1	11,2
nach		68,3	12,7	69,5	13,6	67,5	12,3
Differenz		5,6	7,9	5,9	7,5	5,4	8,4
t		4,5		3,16		3,19	
p		<0,001		<0,01		<0,005	
vor	Atrovent	64,5	12,2	64,3	10,7	64,7	13,4
nach		66,2	11,7	67,2	11,9	65,5	11,8
Differenz		1,7	6,7	2,9	3,5	0,8	9,
t		1,58		3,38		0,45	
p		>0,1		<0,001		>0,6	
vor	Acetylcholin	64,7	13,7	68,4	15,1	62,2	12,3
nach		58,2	12,0	60,8	12,5	56,4	11,5
Differenz		- 6,5	8,4	- 7,6	9,8	- 5,8	7,6
t		4,92		3,2		3,8	
p		<0,001		<0,01		<0,001	

Tabelle 7: Individuelles FEV₁/FVC-Verhältnis (% FVC) vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiolog. NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO/Heyer) und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben.

Cross-over-Vergleich.

FEF (ml/sec)	Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor Berotec	2,39	1,73	2,49	2,11	2,33	1,48
nach Berotec	4,29	2,93	3,86	2,50	4,58	3,20
Differenz	1,90	1,62	1,37	0,79	2,25	1,93
t	7,39		6,94		5,69	
p	<0,001		<0,001		<0,001	
vor Atrovent	2,76	2,09	2,71	2,03	2,80	2,18
nach Atrovent	3,94	3,18	4,15	3,88	3,81	2,69
Differenz	1,18	1,48	1,44	1,92	1,00	1,11
t	5,03		2,99		4,42	
p	<0,001		<0,01		<0,001	
vor Acetylcholin	2,79	2,29	3,02	2,53	2,63	2,17
nach Acetylcholin	1,40	1,48	1,56	1,62	1,30	1,40
Differenz	-1,39	1,18	-1,46	1,26	-1,33	1,15
t	7,41		4,63		5,69	
p	<0,001		<0,001		<0,001	

Tabelle 8: Forcierte expiratorische Atemstromstärke (FEF) vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol. NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO/Heyer) und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben.

Cross-over-Vergleich.

FMF (ml/sec)	Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor Berotec	1,01	0,57	1,16	0,78	0,92	0,36
nach Berotec	1,59	0,98	1,69	1,24	1,52	0,79
Differenz	0,57	0,57	0,53	0,59	0,60	0,56
t	6,39		3,62		5,22	
p	<0,001		<0,005		<0,001	
vor Atrovent	1,14	0,73	1,12	0,66	1,15	0,79
nach Atrovent	1,39	0,84	1,41	0,85	1,37	0,85
Differenz	0,24	0,28	0,29	0,29	0,21	0,28
t	5,53		4,05		3,79	
p	<0,001		<0,005		<0,001	
vor Acetylcholin	1,09	0,71	1,24	0,91	0,99	0,54
nach Acetylcholin	0,66	0,47	0,70	0,52	0,64	0,45
Differenz	-0,42	0,36	-0,54	0,48	-0,34	0,24
t	7,38		4,48		7,09	
p	<0,001		<0,001		<0,001	

Tabelle 9: Mittlere forcierte Atemstromstärke (FMF) vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol. NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO/Heyer) und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für verbundene Stichproben.

Cross-over-Vergleich.

FMFT	Gesamt N = 40		Allergiker N = 16		Nicht- Allergiker N = 24	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor Berotec	1,60	0,55	1,47	0,59	1,68	0,51
nach Berotec	1,33	0,64	1,26	0,61	1,38	0,67
Differenz	-0,26	0,40	-0,20	0,40	-0,30	0,40
t	4,15		2,02		3,68	
p	<0,001		>0,05		<0,005	
vor Atrovent	1,56	0,74	1,62	0,95	1,52	0,59
nach Atrovent	1,41	0,66	1,37	0,73	1,43	0,62
Differenz	-0,15	0,37	-0,25	0,44	-0,09	0,30
t	2,65		2,23		1,49	
p	<0,02		<0,05		>0,1	
vor Acetylcholin	1,53	0,63	1,38	0,66	1,64	0,60
nach Acetylcholin	1,90	0,63	1,82	0,66	1,95	0,62
Differenz	+0,36	0,35	+0,44	0,33	+0,31	0,36
t	6,60		5,39		4,25	
p	<0,001		<0,001		<0,001	

Tabelle 10: Forcierte mittlere Atemstromzeit (FMFT)
vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg
Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol.
NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO/Heyer)
und nach Acetylcholin-Inhalation.

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standard-
abweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests für
verbundene Stichproben.

Cross-over-Vergleich.

FEV ₁ (ml)	Allergiker (N = 12)				Nicht-Allergiker (N=15)			
	Berotec		Atrovent		Berotec		Atrovent	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
vor	1488	488	1529	446	1553	308	1550	412
nach	1900	508	1783	508	2073	544	1887	528
Differenz	412	100	254	145	520	214	337	257
t	14,25		6,06		9,43		5,08	
p	0,001		0,001		0,001		0,001	
Vergleich der	N = 12 - 1 [*] = 11				N = 15 - 2 [*] = 13			
Differenzen	T ₋ = 6				T ₋ = 4			
(Wilcoxon-Test)	P < 0,02				P < 0,01			

FMF (ml/sec)	Allergiker (N = 9)				Nicht-Allergiker (N=12)			
	Berotec		Atrovent		Berotec		Atrovent	
	x	SD	x	SD	x	SD	x	SD
vor	1,22	0,61	1,17	0,57	0,80	0,25	0,8+	0,29
nach	1,81	1,27	1,53	0,90	1,22	0,54	1,05	0,53
Differenz	0,59	0,73	0,35	0,35	0,42	0,33	0,25	0,36
t	2,42		3,03		4,39		2,39	
p	0,05		0,02		0,005		0,05	
Vergleich der	N = 9				N = 12			
Differenzen	T ₋ = 10				T ₋ = 20,5			
(Wilcoxon-Test)	P > 0,1				P > 0,1			

Tab. 11: Experimentelle Sekundärkapazität (FEV₁) und mittlere forcierte Atemstromstärke (FMF) vor und 10 Minuten nach Inhalation von 1,25 mg Berotec und 0,125 mg Atrovent (in 1,0 ml physiol. NaCl-Lösung mit Kompressor-Inhalator PRODOMO/Heyer).

Mittelwerte und mittlere Differenzen mit Standardabweichungen und Signifikanzniveau des t-Tests und des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben

Cross-over-Vergleich, selektierte Kollektive (AW.Diff. 20%).

* 0-Differenzen

Veränderungen der FEV₁ nach Inhalation von

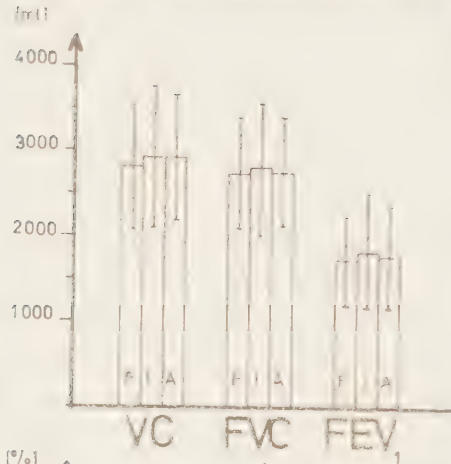
Fall Nr.	Acetylcholin		Berotec			Atrovent		
	ml	%	ml	rX	%	ml	rX	%
14	- 850	- 44	400	9/12	18	200	10/12	10
27	- 600	- 50	300	15	21	200	10/12	13
38	- 500	- 38	500	5/7	38	350	3	23
40	- 500	- 36	500	5/7	30	150	13/15	9
11	- 500	- 32	750	1	41	300	4/6	20
2	- 500	- 30	400	9/12	22	250	7/9	15
16	- 500	- 24	<u>400</u>	9/12	<u>18</u>	<u>250</u>	7/9	<u>11</u>
			$\bar{x}$ 464		26,9	243		14,4
			SD 144		9,6	67		5,3
				rY			rY	
33	- 450	- 37	350	13/14	33	250	7/9	20
21	- 450	- 26	400	9/12	28	400	2	27
35	- 450	- 23	550	4	34	300	4/6	17
4	- 400	- 35	350	13/14	26	50	17	5
17	- 400	- 22	600	3	29	300	4/6	15
29	- 350	- 30	250	16/17	21	200	10/12	17
22	- 300	- 25	700	2	50	600	1	44
39	- 300	- 23	250	16/17	19	150	13/15	11
15	- 300	- 20	450	8	32	150	13/15	10
20	- 300	- 20	<u>500</u>	5/7	<u>38</u>	<u>100</u>	16	<u>6</u>
			$\bar{x}$ 440		31,0	250		17,2
			SD 148		8,9	162		11,5

$$X = - 0,85$$

$$X = - 0,50$$

Tabelle 12: X-Test nach van der Waerden (für N = 17 p_{0,05}: X 3,44)

Mittelwerte und Standardabweichung vor Inhalation von Fenoterol Ipratropiumbromid Acetylcholin



PATIENTEN-GESAMTKOLLEKTIV (n=40)

FENOTEROL = F

IPRATROPIUMBROMID = I

ACETYLCHOLIN = A

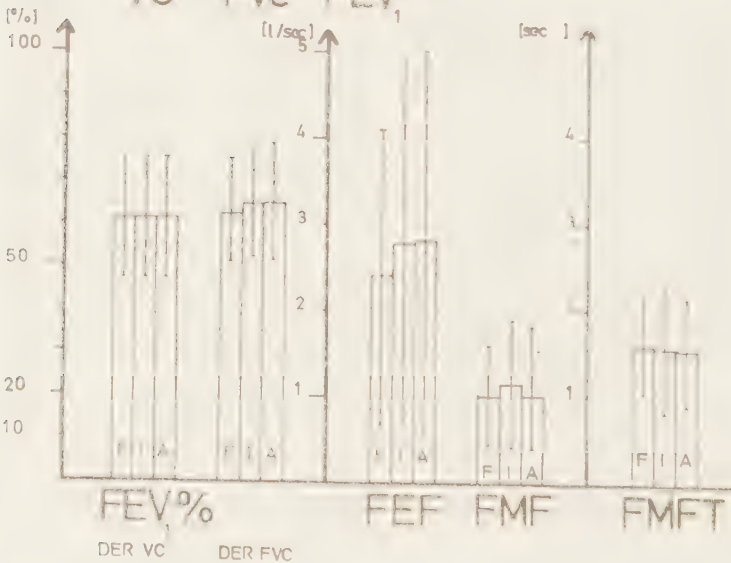


ABB.1

Mittelwerte mit Standardabweichungen vor und nach Inhalation von Fenoterol Ipratropiumbromid Acetylcholin

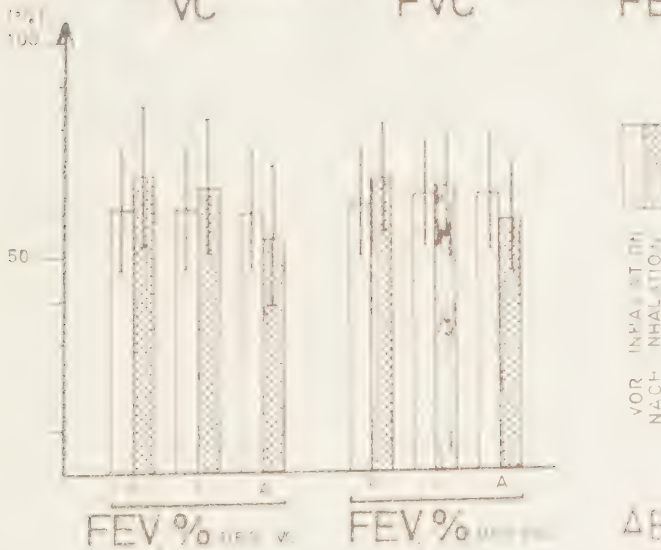
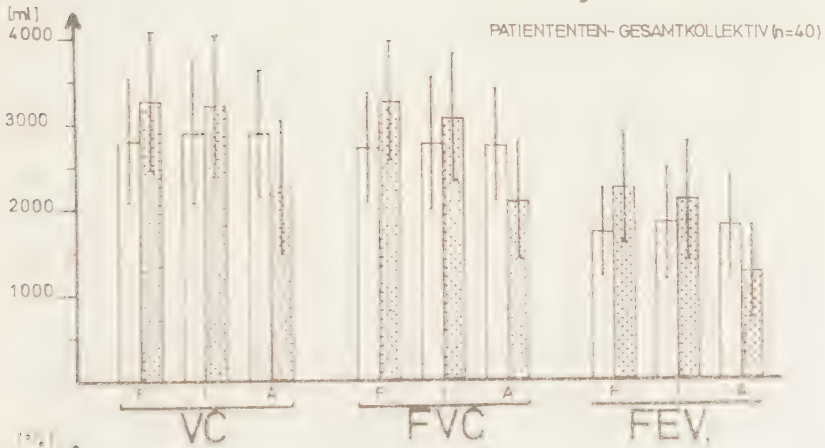


ABB. 2

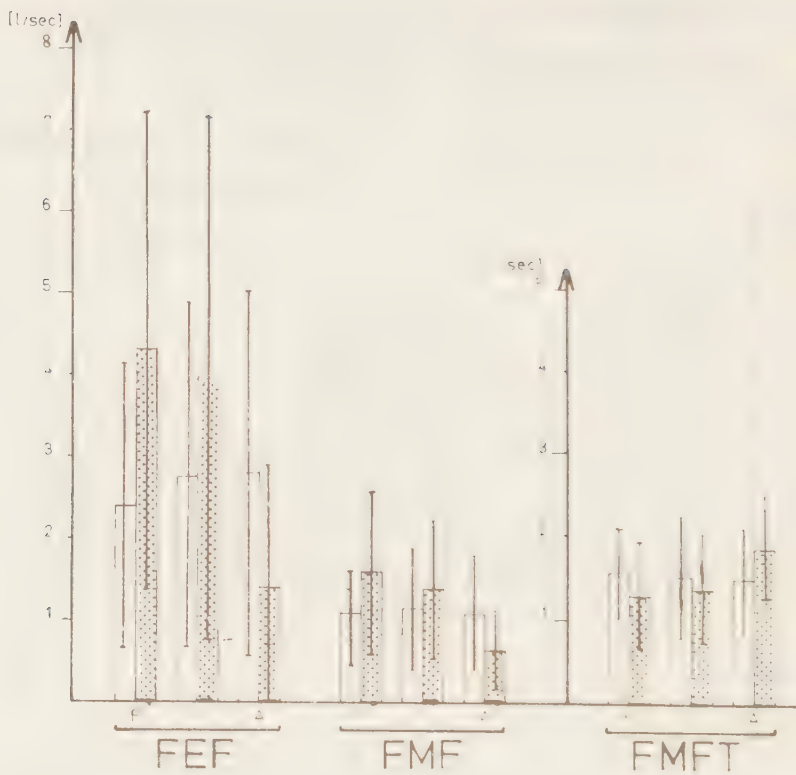


ABB. 2

Änderung der Mittelwerte durch Inhalation (in% des Ausgangswertes)

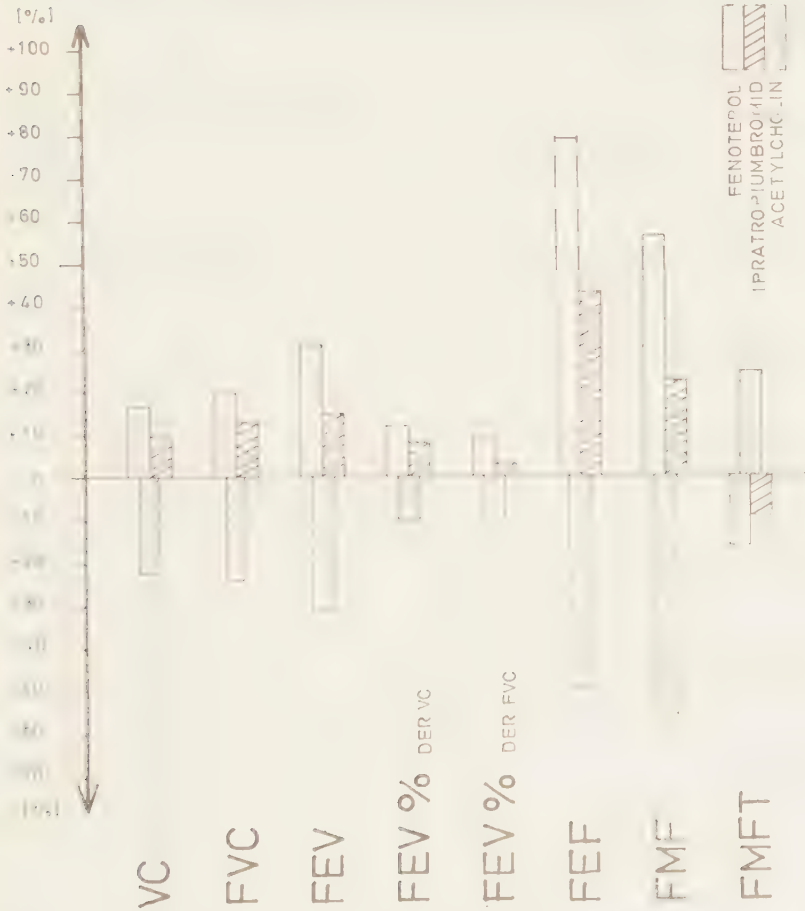
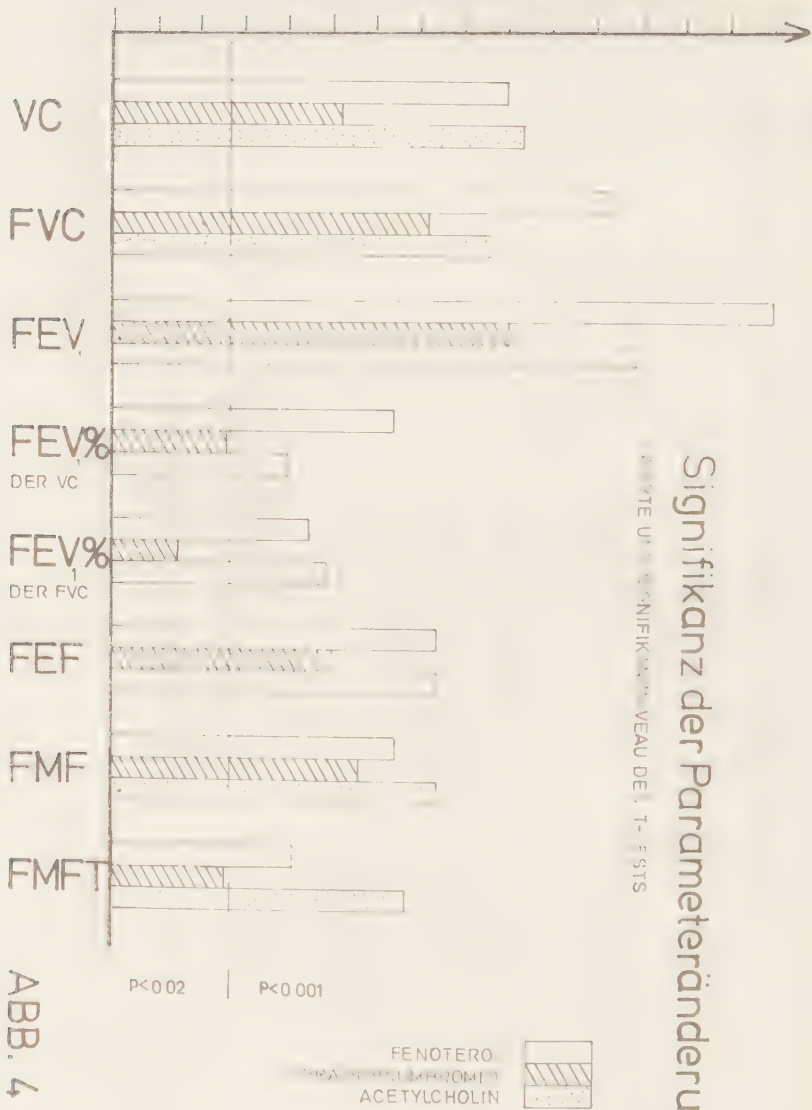


ABB. 3



Signifikanz der Parameteränderungen

GRÖÖTE UNTER SCHWELFUNG NIVEAU DER TESTS

ABB. 4

Nichtallergiker- Patienten-Gesamtkollektiv - Allergiker

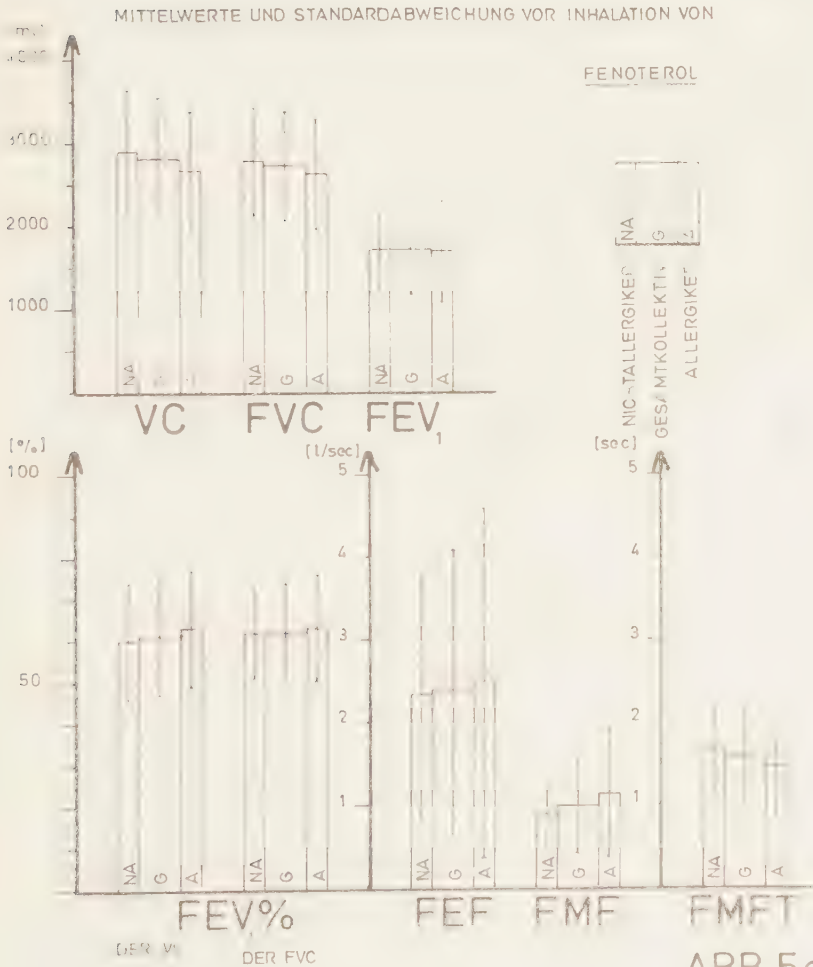
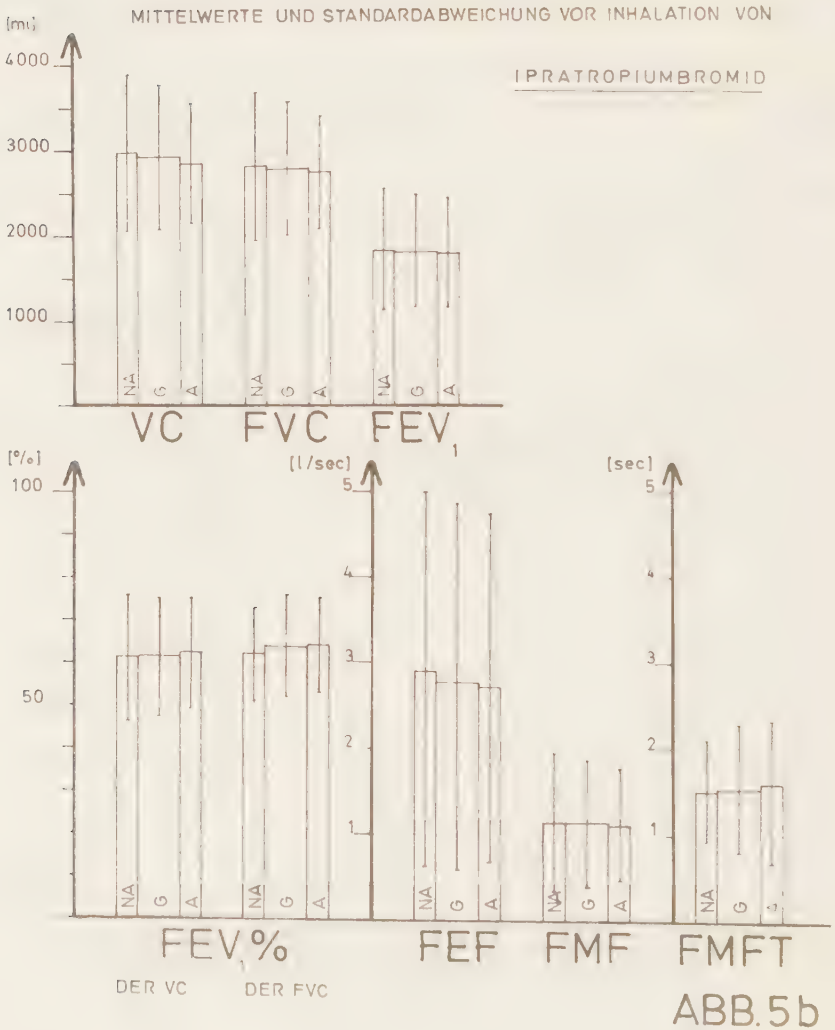


ABB. 5a

Nichtallergiker- Patienten-Gesamtkollektiv- Allergiker



Nichtallergiker- Patienten-Gesamtkollektiv- Allergiker

MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNG VORINHALATION VON

5.12.11.12.13



Gruppen der Nichtallergiker und Allergiker : Parameter FEV₁, FMF

MITTELWERTE MIT STANDARDABWEICHUNG VOR UND NACH INHALATION VON
FENOTEROL UND IPRATROPIUMBROMID.

SIGNIFIKANZNIVEAU DER ÄNDERUNG UND DER UNTERSCHIEDLICHEN WIRKUNG

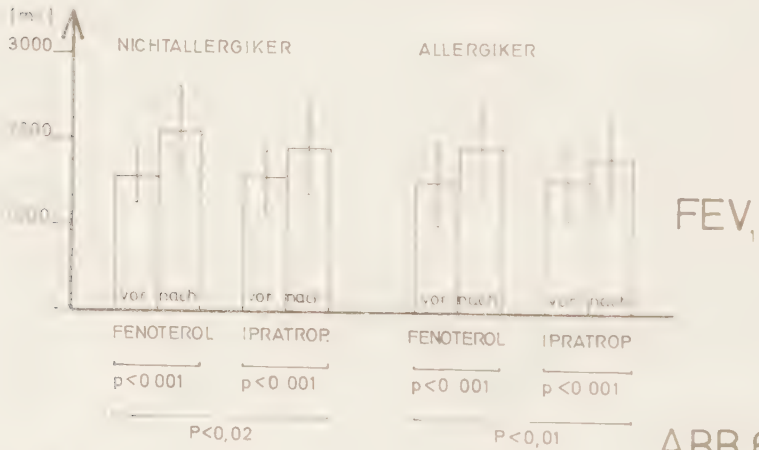


ABB.6a

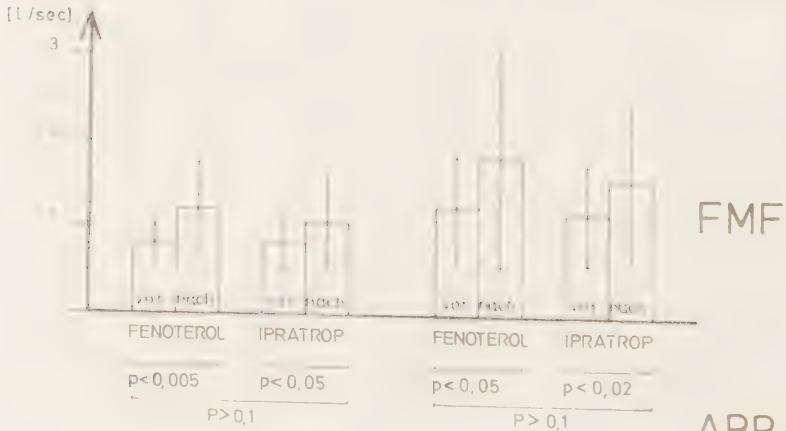


ABB.6b

FEV-Anstieg nach Fenoterol-bzw. Ipratropiumbromid Inhalation bei unterschiedlicher Acetylcholin-Empfindlichkeit

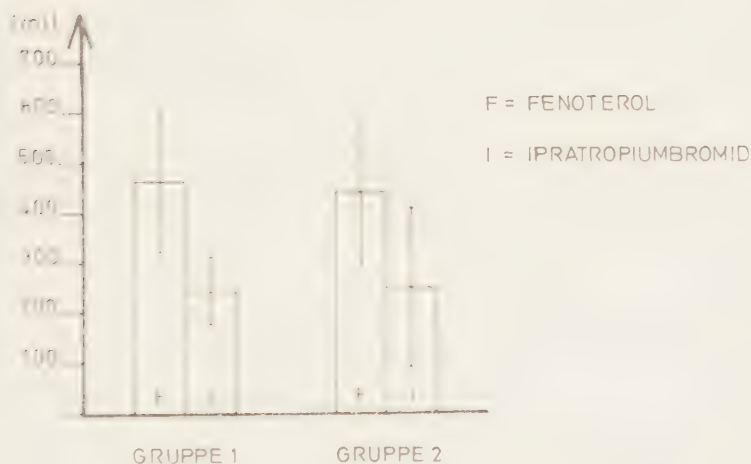


ABB. 7

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHLQUIST, P.P.:
A Study of Adrenotropic Receptors.
Amer.J.Physiol. 153: 586 (1948)
2. ALTOUNYAN, R.E.C.:
Clinical Significance of Cholinergic Receptors in Asthma.
In: Allergy 74, Ed. by Ganderton, M.A. und A.W. Frankland.
Pitman: London 1975
3. ALLEN, G.W., S.Sabin:
Comparison of Direct and Indirect Measurement of Airway Resistance.
Amer.Rev.Resp.Dis. 104: 61 (1971)
4. AMERICAN THORACIC SOCIETY (Statement by Committee on Diagnostic Standards for Non-tuberculosis Respiratory Diseases):
Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema.
Amer.Rev.Resp.Dis. 85: 762-768 (1962)
5. ANDERSON, D.O., B.G.FERRIS Jr.:
Community studies of the health effects of air pollution - a critique.
J.Air Pollut.Control Assoc. 15: 587 (1965)
6. ANDERSON, D.O., B.G.FERRIS Jr., R.ZICKMANTEL:
The Chilliwick respiratory survey 1963. Part IV: The effect of tobacco smoking on the prevalence of respiratory disease.
Can.Med.Assoc.J. 92: 1066 (1965)
7. AUSTEN, K.F., L.M.LICHTENSTEIN:
Asthma, Physiology, Immunopharmacology and Treatment.
Academic Press: New York 1973
8. AUSTEN, K.F., R.P.ORANGE:
Bronchial asthma: The possible role of the chemical mediators of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of sub-acute chronic disease.
Amer.Rev.Resp.Dis. 112: 423 (1975)
9. BÄCKLUND, L., E.FAGERBERG:
Ventilatory capacity after bronchodilatation with a new beta-sympathomimetic substance.
Scand.J.Resp.Dis. 49: 284 (1968)
10. BEIL, M., P.WYLICIL:
Anwendung von GER 100 in der Inhalationsbehandlung mit intermittierendem Überdruck bei chronisch-obstruktiven Atemwegs-erkrankungen.
Münch.Med.Wschr. 117: 357 (1975)
11. BERMANN, I., F.KUMMER, P.LAURINGER, R.OPPOLZER:
Grundlagen für die klinische Anwendung eines inhalierbaren

Atropinderivates (SCH 1000).

1.intern.Kongr.f.Aerosole i.d.Med. Baden/Wien (1973)

12. BLÜMKE, S.:
Das vegetative Nervensystem der Lunge.
Med.Welt (N.F.) 21: 173 (1970)
13. BLÜMKE, S., H.KNOCH: ~~Verh.Dtsch.Ges.Pathol. 47: 326-329 (1963)~~
14. BÖHNING, W., G.FABEL:
Comparison of the onset of action of SCH 1000 and orcipren-
aline given by metered dose inhaler (MDI).
Postgr.Med.J. 51, Suppl.7: 95 (1975)
- BOUHUYS, A.:
Breathing, Physiology, environment and lung disease.
Grune and Stratton: New York - London 1974
16. BRODER, J., P.P.BARLOW, R.J.M.HORTON:
The epidemiology of asthma and hay fever in a total community,
Tecumseh, Michigan.
J.Allergy 33: 513 (1962)
17. BRODER, J., M.W.HIGGINS, K.P.MATTHEWS et al.:
Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total com-
munity, Tecumseh, Michigan. 3. Second survey of the community.
J.Allergy Clin.Immunol. 53: 127 (1974)
18. BÜHLMANN, A.:
Experimentelle Untersuchungen über Stenoseatmung.
Schweiz.Z.Tuberk. 6: 89 (1949)
19. BURROWS, B.:
Chronische Bronchitis und Emphysem.
Das med.Prisma 4 (1971)
20. ~~Urban and social origin of childhood bronchitis in England and Wales.~~
Urban and social origin of childhood bronchitis in England
and Wales.
Brit.Med.J. 1970/II: 213
21. COLLEY, J.R.T.:
Respiratory disease in childhood.
Brit.Med.Bull. 27: 9 (1971)
22. COMROE, J.H.Jr., S.Y.BOTELHO, A.B.DUBOIS:
Design of a body plathysmograph for studying cardio-pulmon-
ary physiology.
J.Appl.Physiol. 3: 439 (1959)
23. COOMBS, R.R.A., P.G.GELL:
~~Classification of Allergic Reactions (Immunology and Allergy)~~
~~Immunology and Allergy. 1st ed. 1968~~
~~Clinical Aspects of Immunology, 2nd ed. 1968~~
Edinburgh 1968

24. DAWES, M.:
Internationally Standardized Clinical Tests of Pulmonary Function.
Clin. Trials J., London, 2: 201 (1965)
25. DAWSON, B., R. ILLESLEY, G. HOROBIN, R. MITCHELL:
A survey of childhood asthma in Aberdeen.
Lancet, 1969/I: 827
26. DEBELIC, M.:
Orientierende Lungenfunktionsprüfung in der Praxis.
Diagnostik 3: 173 (1970)
27. DEBELIC, M.:
Lungenfunktionsdiagnostik für die tägliche Praxis.
Dtsch. Ärztebl. 68: 1693 (1971)
28. DEBELIC, M.:
Neuzeitliche Therapie von Bronchitis, Asthma und Emphysem.
Inform. Arzt 2: 131 (1974)
29. DEBELIC, M.:
Inhalativer Acetylcholin-test bei chronischen unspezifischen Atemwegserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 100: 1163 (1975)
30. DEBELIC, M.:
Asthma bronchiale - aktuelle Aspekte und Konsequenzen für die Praxis.
Atemwegs- und Lungenkrankh. 1: 19 (1976)
31. DE KOCK, A. A., J. A. NADEL, S. ZWI et al.:
New method for perfusing bronchial arteries: histamine bronchoconstriction and apnea.
J. Appl. Physiol. 21: 185 (1966)
32. DE VRIES, K.:
The protective effect of inhaled SCH 1000 MDI on bronchoconstriction induced by serotonin, histamine, acetalcholine and propanol.
Postgr. Med. J. 51, Suppl. 7: 106 (1975)
33. DUBOIS, A. B., S. Y. BOTELHO, J. H. COMROE Jr.:
A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease.
J. Clin. Invest. 35: 327 (1956)
34. DOUGLAS, J. W. B., R. E. WALLER:
Air pollution and respiratory infection in children.
Brit. J. Prev. Soc. Med. 20: 1 (1966)
35. FERLINZ, R.:
Lungen- und Bronchialerkrankungen.
Thieme: Stuttgart 1974

36. FERLINZ, R.:
In: Hertz, C.W. (Herausgeber): Begutachtung von Lungenfunktionsstörungen.
Thieme: Stuttgart 1968
37. FERLINZ, R.:
Die Ätiologie der chronischen Bronchitis.
Münch.med.Wschr. 34: 1417 (1973)
38. FERLINZ, R.:
Neue bronchialerweiternde Substanzen.
Med.Klin. 71: 107 (1976)
39. FERLINZ, R., J.SCHÖNEN, K.SILLER:
Lungenfunktionsanalytische Ergebnisse nach Anwendung von Atrovent.
Wien.med.Wschr. 124, Suppl.21: 10 (1974)
40. FERRIS, B.G.Jr., D.O.ANDERSON:
The prevalence of chronic respiratory disease in a New Hampshire town.
Amer.Rev.Resp.Dis. 86: 165 (1962)
41. FERRIS, B.G.Jr., I.T.T.HIGGINS, M.W.HIGGINS et al.:
Chronic nonspecific respiratory disease, Berlin - New Hampshire 1961-1967: A cross-selectional study.
Amer.Rev.Resp.Dis. 104: 232 (1971)
42. FLETCHER, C.M.:
Ciba Guest Symposium Report: Terminology, definitions, and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions.
Thorax 14: 286 (1959)
43. FLETCHER, C.M.:
Prognosis in Chronic Bronchitis.
Ninth Aspen Emphysema Conference.
US Publ.Health Serv. Publ. 1717. May 1968
44. FLETCHER, C.M.:
Difficulties in the diagnosis of asthma.
In: Porter, R., J.Birch: Identification of asthma.
Ciba Found. Study Group. Churchill: Edinburgh - London 1971
45. FLETCHER, C.M., N.L.JONES, B.BURROWS, A.H.NIDEN:
American emphysema and British bronchitis: A standardized comparative study.
Amer.Rev.Resp.Dis. 90: 1 (1964)
46. FREEMAN, G.L., S.JOHNSON:
Allergic diseases in adolescents. II. Changes in allergic manifestations during adolescence.
Amer.J.Dis.Child. 107: 560 (1964)
47. FRÖHLICH, F.:
Frankf.Z.Pathol. 60: 517-559 (1949)

48. GHOSH, S.K., C.W. HERTZ:
Die Beziehungen zwischen Sekundenkapazität und anderen atem-
mechanischen Größen.
Klin. Wschr. 49: 1083 (1971)
49. GONSIOR, E., J. MEIER-SYDOW:
Immunologische Reaktion bei Lungenkrankheiten.
Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1: 63 (1975)
50. GRONEMEYER, W., M. WERNER, E. FUCHS:
Asthma bronchiale (Bronchiolenasthma).
In: Hornbostel, H., W. Kaufmann, W. Siegenthaler: Innere Medizin
in Praxis und Klinik, Bd. 1, Thieme: Stuttgart 1973
51. GRONEMEYER, W., E. FUCHS:
Allergosen. Ein Kompendium.
Thomae: Biberach/Riss 1974
52. GROSS, N.J.:
Bronchial asthma. Current immunologic, pathophysiologic and
management concepts.
Harper and Row: Hagerstown 1974
53. GROSS, N.J.:
A New Anticholinergic Bronchodilator.
Amer. Rev. Resp. Dis. 112: 823 (1975)
54. HAMANN, R.F., T. HALIL, W.W. HOLLAND:
Asthma in school children. Demographic associations and peak
expiratory flow rates compared in children with bronchitis.
Brit. J. Prev. Soc. Med. 29: 228 (1975)
55. HAMM, J.:
Klinisch-experimentelle und therapeutische Ergebnisse mit
Atrovent.
Wien. Med. Wschr., Suppl. 21: 5 (1974)
56. HILPERT, P.:
Bewertung der wichtigsten Lungenfunktionsproben in Klinik
und Praxis.
Anaesth. prax. 5: 37 (1970)
57. HIGGINS, M., J.B. KELLER:
Seven Measures of Ventilatory Lung Function.
Amer. Rev. Resp. Dis. 108: 258 (1973)
58. HILPERT, P.:
Prüfung der Ventilation.
Münch. med. Wschr. 50: 2928 (1968)
59. HODGKIN, J.E., O.J. BALCHUM, I. KASS et al.:
~~Chronic Obstructive Airway Diseases. Current Concepts in~~
Diagnosis and Comprehensive Care.
J. Amer. Med. Assoc. 232: 1243 (1975)
60. HOGG, J.C., P.T. MACKLEM, W.M. THURLBECK:
Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive

lung disease.

New Engl.J.Med. 278: 1355 (1968)

61. HOLLAND, W.W., T.HALIL, E.BENNETT, A.ELLIOTT:
Factors influencing the onset of chronic respiratory disease.
Brit.Med.J. 2: 205 (1969)
62. HOPPE, R.:
Die Bedeutung unspezifischer Lungen- und Bronchialerkrankungen für die Rentenversicherung.
In: Chronische Bronchitis, Hrsg. Bopp, K.Ph., F.H.Hertle,
Schattauer: Stuttgart 1968
63. HORNBOSTEL, H., W.KAUFMANN, W.SIEGENTHALER (Hrsg.):
Innere Medizin in Praxis und Klinik.
Thieme: Stuttgart 1973
64. ISLAM, M.S., K.LANSER, W.T.ULMER:
Einfluß vagaler Reflexe auf Störungen der Belüftungs- und Durchblutungsverhältnisse der Lunge.
In: Bericht des Silikose-Forschungsinstitutes der Bergbau-AG,
41 (1973)
65. KAIK, G.:
Vergleichende Untersuchungen über Wirkungseintritt und Intensität der Bronchospasmolyse durch SCH 1000 und Berotec bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Therapiewoche 23: 3260 (1973)
66. KAIK, G.:
Kombinierte Anwendung von Ipratropiumbromid (SCH 1000) und Fenoterol bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Wien.klin.Wschr. 87: 653 (1975)
67. KAIK, G.:
The effect of total airway resistance (R_t) of adding SCH 1000 MDI to beta adrenergics and vice versa, in patients with chronic bronchitis and emphysema.
Postgr.Med.J., Suppl. 7: 114 (1975)
68. KAIK, G.:
Über die Beeinflussung des Bronchospasmus nach Acetylcholin-Inhalation durch Aerosole. Vergleich von Ipratropiumbromid (SCH 1000) und Fenoterol (Berotec).
Respiration 32: 62 (1975)
69. KAIK, G.:
Wirkungseintritt und Wirkungsintensität von inhalationsphysiologisch wirksamen Dosieraerosolen. Klinische Untersuchungen mit Fenoterol, Alupronalol, Ipratropiumbromid, Orciprenalin, Orciprenalin, Salbutamol und Terbutalin.
Wien.klin.Wschr. 88: 674 (1976)
70. KAMBUROFF, P.L., W.GÜNTHER, H.STEINMETZ:
Lungenfunktionsprüfung in der Praxis.
Fortschr.d.Med. 31: 1244 (1970)

71. KERREBIJN, K.F., A.R.M. MOURSMAN:
Study on the relationship of air pollution to respiratory disease in schoolchildren.
Environ.Res. 10: 14 (1975)
72. KNOCHE, H., S. BLÜMKE:
Beitrag in: Z.Zellforsch. 62: 514-525 (1964)
73. KOSCHE, F., E.A. STEMMAN:
Peak flow measurements following SCH 1000 MDI in children with reversible airways obstruction.
Postgr.Med.J., Suppl.7, Vol.51 (1975)
74. KRIEGER, E.:
Bronchospasmolytische Wirkung bei obstruktiven Ventilationsstörungen.
In: Adv.of Clin.Pharm., Berotec Symposium, Suppl.4: 102 (1971)
75. KUMMER, F.:
Die therapeutischen Grundlagen des exogen-allergisch ausgelösten Bronchospasmus.
Wien.klin.Wschr. 88: 669 (1976)
76. KUNKEL, G., R.D. STAUD, R. RUDOLPH, R. KERSTEN:
Die Rolle des Nervus Vagus für die allergisch und nicht-allergisch ausgelöste Bronchokonstriktion und therapeutische Folgerungen.
Prax.Pneumol. 30: 459 (1976)
77. KUNZ, E.:
Klinik der chronischen Bronchitis.
Münch.med.Wschr. 115: 1436 (1973)
78. LANCET:
Definition and Classification of Chronic Bronchitis für Clinical and Epidemiological Purposes.
Lancet 1965/I: 775
79. LANDS, A.M.:
Differentiation of bronchial systems activated by sympathomimetic amines.
Nature (Lond.) 214: 597 (1967)
80. LANSER, K., M.S. ISLAM, W.T. ULMER:
Unterschiede der Ventilation bei Ventilationsminderungsregulation der Lunge.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 80: 894 (1974)
81. LEBLANC, K.:
Toxic Wirkung von Aerosol von Berotec- und Salbutamol-Deoier-Aerosol.
Int.J.Klin.Pharm., Suppl. 14: 104 (1972)
82. LEUALLAN, E.C., W.S. FOWLER:
Maximal mid-expiratory flow.
Amer.Rev.Tuberc. 72: 783 (1955)

83. LOWE, C.R., T.KHOSLA:
Chronic bronchitis in ex-coal-miners working in the steel industry.
Brit.Ind.Med. 29: 45 (1972)
84. LUNN, J.E., J.KNOWELDEN, J.W.ROE:
Patterns of respiratory illness in Sheffield junior school children: A follow-up study.
Brit.J.Prev.Soc.Med. 24: 223 (1970)
85. MACKLEM, P.T., J.MEAD:
Resistance of central and peripheral airway measured by a retrograde catheter.
J.Appl.Physiol. 22: 395 (1967)
86. MAESEN, F., H.J.BUYTENDIJK:
Dose- and time-response curves of SCH 1000 MDI and placebo. Differential response in asthmatics and bronchitis as measured by FEV₁, vital capacity, blood pressure and heart rate.
Postgr.Med.J. 51, Suppl. 7: 97 (1975)
87. MATTHYS, H.:
Die Lungenfunktionsprüfung in der Praxis.
Ärztl.Fortbildg. 17: 359 (1970)
88. MATTHYS, H.:
Bedeutung, Klinik und Differentialdiagnose der chronischen Bronchitis.
Atemwegs- und Lungenkrankh. 1: 13 (1975)
89. MCCARTHY, A.S., R.SPENCER, R.GREEN, J.MILLIC-EMILI:
Measurement of "closing volume" as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease.
Amer.J.Med. 52: 747 (1972)
90. MCFADDEN, E.R.Jr., D.A.LINDEN:
Reduction of maximum mid-expiratory flow-rate: A spirographic manifestation of small airway disease.
Amer.J.Med. 52: 725 (1972)
91. MEIER, J.:
Dosis- und Zeitwirkungsuntersuchungen mit Ipratropiumbromid und Placebo bei chronischer Bronchitis und Asthma bronchiale.
Wien.med.Wschr. 124, Suppl. 21: 29 (1974)
92. MEIER-SYDOW, J., U.H.CEGLA, R.DIERKESMANN:
Übersicht über einige neue Begriffe der Atemmechanik.
Prax.Pneumol. 30: 725 (1976)
93. MILLER, G.J., M.T.ASHCROFT:
A community survey of respiratory disease among East-Indian and African Adults in Guyana.
Thorax 26: 331 (1971)
94. MINETTE, A.:
Beitrag zum Studium der ventilatorischen Effekte und Neben-

wirkungen von Berotec, Orciprenalin, Salbutamol und Terbutalin.
Int.J.Clin.Pharm., Suppl. 4: 120 (1972)

95. NOLTE, D.:
Das Verhalten von Atemwegs-Resistance und intrathorakalem Gasvolumen nach Inhalation eines Hydroxyphenyl-Derivates des Orciprenalin (Th 1165a).
Respiration 27: 396 (1970)
96. NOLTE, D.:
Physiologische und therapeutische Aspekte der Reflexbronchokonstriktion.
Wien.med.Wschr. 124, Suppl. 21: 22 (1974)
97. NOLTE, D.:
Spirometrie, Bodyplethysmographie und Atemmechanik in der heutigen Lungenfunktionsdiagnostik.
Prax.Pneumol. 28: 204 (1974)
98. NOLTE, D.:
Pathogenese und Therapie der Bronchokonstriktion.
Med.Welt 26: 639 (1975)
99. PETRI, G.R., K.N.V.PALMER:
Comparison of Aerosol Ipratropium Bromide and Salbutamol in Chronic Bronchitis and Asthma.
Brit.Med.J. 1: 430 (1975)
100. POPPIUS, H., Y.SALORINNE, A.A.VILJANEN:
Inhalation of a new anticholinergic drug, SCH 1000, in asthma and chronic bronchitis: Effects on airway resistance, thoracic gas volume, blood gases, and exercise-induced asthma.
Bull.Physio-Path.Resp. 8: 643 (1972)
101. POPPIUS, H., Y.SALORINNE:
Comparative trial of a new anticholinergic bronchodilator, SCH 1000, and Salbutamol, in chronic bronchitis.
Brit.Med.J. 4: 134 (1973)
102. PRIDE, N.B.:
The assessment of airflow obstruction, role of measurements of airways resistance and of tests of forced expiration.
Brit.J.Dis.Chest 65: 135 (1971)
103. PRIME, F.J.:
Respiratory Tests for a Clinician.
Brit.Thor.and Tuberc.Ass.Rev. 3: 1 (1973)
104. PUBLIC HEALTH SERVICE PUBLICATION No.1103:
Smoking and Health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General. Washington, D.C.: U.S.Department of Health, Education, and Welfare 1964
105. REICHEL, G.W.:
Empfehlungen für die Durchführung von Lungenfunktionsprü-

fungen zur Beurteilung des bronchopulmonalen Systems in Klinik und Praxis.

Dtsch.med.Wschr. 97: 1665 (1972)

106. REICHEL, G.W.:
Ergebnisse einer kontinuierlichen Behandlung mit Atrovent im tageszeitlichen und Langzeitverlauf.
Wien.med.Wschr. 124, Suppl. 21: 26 (1974)
107. REICHEL, G.W., W.T.ULMER:
Luftverschmutzungen und unspezifische Atemwegserkrankungen.
Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1970
108. REICHEL, G.W., W.T.ULMER, E.VASTAG:
The role of acetylcholine as a bronchoconstrictive mediator in chronic bronchitis and allergic asthma.
In: Meeting on Bronchodilation, Dublin, Ireland (1972),
Communication and abstracts, S.59-60
109. RUPPRECHT, E.:
Behandlungsprinzipien bei chronisch-obstruktiven Bronchialerkrankungen.
Medizin 3: 1735 (1975)
- The definition of asthma.
In: Porter, R., J.Birch: Identification of asthma.
Ciba Found. study group. Churchill: Edinburgh-London 1971
- SEGALL, J.J., B.A.BUTTERWORTH:
The Maximal Mid-expiratory Flow Time.
Brit.J.Dis.Chest 62: 139 (1968)
- SHY, C.M., V.HASSELBLAD, R.M.BURTORNOLIUS et al.:
Air pollution effects on ventilatory function of US school-children.
Environ.Res. 10: 14 (1975)
- SMIDT, V.:
Ist die bronchiale Obstruktion durch Lungenfunktionsprüfungen meßbar?
In: Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1: 17 (1975)
- SMITH, J.M.:
Epidemiology of atopic diseases.
Med.Clin.North Amer. 58: 3 (1974)
115. SNIDER, G.L.:
Spirometric Evaluation of Ventilatory Function.
J.Amer.Med.Assoc. 197: 147 (1966)
116. SPEIZER, F.E.:
Epidemiology, prevalence, and mortality in asthma.
In: Bronchial Asthma, Mechanisms and Therapeutics, ed. by E.B.Weiss and M.S.Segal.
Little, Brown & Co.: Boston 1976

117. STEBBINGS, J.H. Jr.:
Chronic respiratory disease among nonsmokers in Hagerstown, Maryland. I. Design of the study and prevalence of symptoms.
Environ.Res. 4: 146 (1971)
118. STEIN, M., G.TANABE, V. REGE, M.KHAN:
Evaluation of spirometric methods used to assess abnormalities in airway resistance.
Amer.Rev.Resp.Dis. 93: 257 (1966)
119. STEINMETZ, H.J., M.DEBELIC, W.GÜNTHER:
Leitfaden für Lungenfunktionsuntersuchungen in der Praxis.
Hansisches Verlagskontor: Lübeck 1972
120. STEMMANN, E., A.LIERSCH, A.BREUER:
Wirkung von Bronchodilatoren beim Asthma bronchiale.
Mschr.Kinderheilk. 121: 419 (1973)
121. STORMS, W.W., G.A.DO PICO, C.E.REED:
Aerosol SCH 1000. An Anticholinergic Bronchodilator.
Amer.Rev.Resp.Dis. 111: 419 (1973)
122. STRESEMANN, E.:
Ipratropiumbromid in der kontrollierten klinischen Prüfung.
Arzneim.Forsch. 26: 1015 (1976)
123. STRIETZEL, G.:
Ein Atropinderivat zur Behandlung bronchospastischer Zustände. (Doppelblindversuch mit Lungenfunktionsprüfung).
Prax.Pneumol. 28: 681 (1974)
124. SUNDER-PLOSSMANN, P.:
Dtsch.Zeitschr.Chir. 240: 249 (1939). Zit. nach BLÜMKE, S.
Pneumol. 28: 681 (1974)
125. SCHINDL, R.:
Atropinderivat als Dosieraerosol für die inhalative Therapie des Asthma bronchiale.
Med.Welt (N.F.) 26: 917 (1975)
126. SCHMIDT, O.P., W.GÜNTHER, H.BOTTKE:
Das bronchitische Syndrom.
Lehmann: München 1967
127. SCHNEIDER, D., E.REBOHLE:
Zum Informationsgehalt bronchialer Reaktivitätsprüfungen (Acetylcholin-test) in der Screeningebene.
Z.ges.inn.Med. 30: 110 (1975)
128. SCHULTZE-WERNINGHAUS, G., E.GONSIOR, L.THIEL et al.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Fenoterol, Aminophyllin und Salbutamol bei antigeninduzierter Bronchialobstruktion.
Therapiewoche 49: 7521 (1975)
129. TOWNLEY, R.G.:
The Onset of Action of SCH 1000 MDI and its Comparison with

Isoprenaline.

Postgr.Med.J. 51, Suppl. 7: 101 (1975)

130. ULMER, W.T.:
Inhalationstherapie mit Atropinderivaten.
Med.Klin. 66: 326 (1971)
131. ULMER, W.T.:
Die Atmungsobstruktion.
Med.Prisma 2 (1972)
132. ULMER, W.T.:
Möglichkeiten kurativer Langzeitbehandlung des berufsbeding-
ten allergischen Asthma bronchiale.
Dtsch.med.Wschr. 99: 1179 (1974)
133. ULMER, W.T.:
Pathophysiologische Grundlagen obstruktiver Atemwegserkran-
kungen.
Dtsch.med.Wschr. 100: 1575 (1975)
134. ULMER, W.T.:
Was ist gesichert in der Behandlung obstruktiver Atemwegs-
erkrankungen?
Dtsch.med.Wschr. 100: 1580 (1975)
135. ULMER, W.T., E.REIF:
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege.
Dtsch.med.Wschr. 90: 1803 (1965)
136. ULMER, W.T., G.REICHEL:
Zur Epidemiologie der chronischen Bronchitis und deren Zu-
sammenhang mit der Luftverschmutzung.
Dtsch.med.Wschr. 95: 2549 (1970)
137. ULMER, W.T., J.DORSCH, J.IRAVANI, K.G.SCHÜLER et al.:
Anticholinergika als Bronchodilatoren. Beitrag zur Frage
der Bedeutung von Acetylcholin als bronchokonstriktorische
Transmittersubstanz bei Atemwegsobstruktionen.
Arzneim.Forsch. 23: 468 (1973)
138. ULMER, W.T., K.LANSER, M.S.ISLAM:
Die Regulation der Bronchomotorik auf verschiedenen Ebenen
des Bronchialbaums.
Bronch. 25: 1 (1975)
139. ULMER, W.T., P.FEYERHERR:
Zeit-Wirkungskurven des Bronchospasmolytikums Th 1165a in
Form eines Dosier-Aerosols im Placebovergleich.
Int.J.Clin.Pharm., Suppl. 4: 135 (1972)
140. VERMAAK, J.C., M.A. DE KOCK, B.W. VAN DE WAL:
Berotec.
In: Offerheimer, J.: Symposium on Berotec, Victoria Falls,
Rhodesia.
Med.Proceedings, Vol. 18 (1972)

141. VERSTRAATEN, J.M.:
Etude comparative de l'effet bronchodilatative du SCH 1000, du fenoterol, et de l'association SCH 1000 + fenoterol dans la bronchite asthmatiforme.
Acta tub.pneum.belg. 65: 534 (1974)
142. VERSTRAATEN, J.M.:
Bronchial response of asthmatic and bronchitic patients to fenoterol MDI with or without subsequent SCH 1000 MDI.
Postgr.Med.J. 51, Suppl. 7: 120 (1975)
143. VIRCHOW, Chr.:
Intrinsic Asthma. Symptomatologie, IgE-Serumspiegel, Pathophysiologie.
Prax.Pneumol. 27: 578 (1973)
144. WANNER, A.:
Small airway disease.
Schweiz.Wschr. 105: 635 (1975)
145. WHO (World Health Organization):
Chronic Cor Pulmonale: Report of an Expert Committee.
Tech.Rep.Ser.Wld.Hlth Org. No.213 (1961)
146. WHO:
Nomenclature für Chronic Lung Diseases.
Brussels, 1-3 July 1974. In: Literae Medicinales Thomae: Internationale Nomenklatur für die Pathophysiologie und Klinik der Atmungs-Krankheiten. Dr.K.Thomae: Biberach/Riss 1975
147. WITEK, F.:
Bericht über ein neuartiges Dosieraerosol zur Behandlung der bronchialen Obstruktion.
Wien.med.Wschr. 124, Suppl. 21: 3 (1974)
148. ZEILHOFER, R., R.REICHELER:
Möglichkeiten und Grenzen der Lungenfunktionsanalyse in der Praxis. Korrelation differenzierter und vereinfachter Parameter.
Med.Klin. 8: 237 (1973)
149. ZIDEK, R.:
Vergleichsuntersuchungen von Berotec, Alupent und Aludrin bei der asthmatischen Dyspnoe.
Int.J.Clin.Pharm., Suppl.4: 145 (1972)

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. R. Ferlinz für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des ersten Gutachtens bedanken.

Herrn Dr. med. M. Debelić, seinerzeit Oberarzt an der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, gilt mein besonderer Dank für die wertvollen Hinweise bei der Konzipierung und Abfassung der Arbeit.

Für die Möglichkeit, die vorliegenden Untersuchungen durchführen zu können, danke ich Herrn Dr. med. Chr. Virchow, Direktor der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang.

Freundlicherweise übernahm Herr Professor Dr. med. P. Endres die Anfertigung des zweiten Gutachtens. Ihm gebührt mein Dank, wie auch den Mitarbeitern der Firma Boehringer, Ingelheim, für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Gesoren am 15.7.1943 in Villach/Österreich

Vater: Dr. med. Otto Fox, prakt. Arzt i.R.

Mutter: Lotte Fox, geb. Michorl

Volksschule: Villach und Büren/Westfalen

Höhere Schulen: Städt. Neusprachliches Gymnasium Paderborn
Friedrichs-Gymnasium Herford, hier Abitur am
26.2.1964

Grundwehrdienst vom 1.10.1964 bis 30.9.1965

Studium der Architektur an der TH Graz vom WS 1965/66 bis
SS 1970, kein Studienabschluß.

Studium der Medizin an der Universität Graz im WS 1970/71,
zum SS 1971 Zulassung zum Studium der Zahnmedizin in Mainz.

Zahnärztliche Vorprüfung im März 1973, Staatsexamen im Sommer
1975, Bestalltung als Zahnarzt am 20.11.1975.

Aufenthalt in Davos für die hier vorliegenden Untersuchungen
bis zum Februar 1976, am 15.2.1976 Beginn der Arbeit als Assistenz-
zahnarzt in Wiesbaden, ab 1.5.1976 bis 15.2.1978 Assistenzzahn-
arzt in Bühl/Baden.

Am 24.2.1978 habe ich die Apothekerin Karin Overlach geheira-
tet und am 1.4.1978 eine Zahnarztpraxis in 7519 Walzbachtal 1
eröffnet.

